

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
31. März 2005 (31.03.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2005/028451 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 241/42,  
401/12, 471/04, A61K 31/498, A61P 9/00 // (C07D  
471/04, 241:00, 221:00)

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG;  
Law and Patents, Patents and Licensing, 51368 Leverkusen  
(DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/009934

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,  
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,  
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,  
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,  
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,  
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,  
ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:  
7. September 2004 (07.09.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
103 43 098.9 18. September 2003 (18.09.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Lev-  
erkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KUHLE, Alexander  
[DE/DE]; Im Langen Lohe 32, 58093 Hagen (DE).  
KOLKHOF, Peter [DE/DE]; Falkenberg 121, 42113  
Wuppertal (DE). TELAN, Leila [US/DE]; Rabenweg 42,  
42115 Wuppertal (DE). PETERS, Jan-Georg [DE/DE];  
Bern 22, 42799 Leichlingen (DE). LUSTIG, Klemens  
[DE/DE]; Falkenberg 159, 42113 Wuppertal (DE). KAST,  
Raimund [DE/DE]; Nachtigallenweg 79, 42349 Wup-  
pertal (DE). MÜNTER, Klaus [DE/DE]; Memeler Str.  
54, 42489 Wülfrath (DE). STASCH, Johannes-Peter  
[DE/DE]; Alfred-Nobel-Str. 109, 42651 Solingen (DE).  
TINEL, Hanna [DE/DE]; Westfalenweg 14, 42111 Wup-  
pertal (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,  
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,  
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,  
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,  
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,  
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

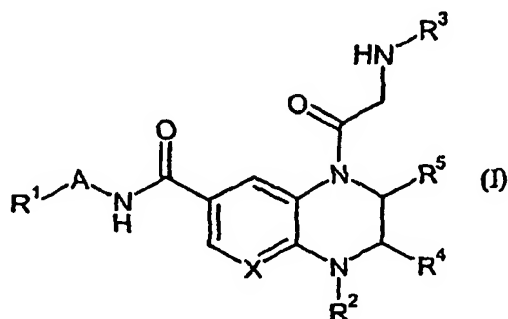
Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: TETRAHYDROQUINOXALINES AND THEIR USE AS M2 ACETYLCHOLINE RECEPTOR AGONISTS

(54) Bezeichnung: TETRAHYDROCHINOXALINE UND IHRE VERWENDUNG ALS M2 ACETYLCHOLINREZEPTOR  
AGONISTEN



(57) Abstract: The invention relates to tetrahydroquinoxalines of  
formula (I), in which A, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, and R are defined as cited  
in claim 1, to a method for their production and to the use thereof  
for producing medicaments for the treatment and/or prophylaxis of  
diseases, in particular cardiovascular diseases.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Tetrahydrochino-  
xaline der Formel (I) in welcher A, X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> wie in  
Anspruch 1 definiert sind, ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie  
ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung  
und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von kardiovas-  
kulären Erkrankungen.

WO 2005/028451 A1

## TETRAHYDROCHINOXALINE UND IHRE VERWENDUNG ALS M2 ACETYLCHOLINREZEPTOR AGONISTEN

Die Erfindung betrifft Tetrahydrochinoxaline, ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere von kardiovaskulären Erkrankungen.

- 5 Acetylcholin ist der Überträgerstoff des parasympathischen Nervensystems. Dieser Teil des vegetativen Nervensystems hat entscheidenden Einfluss auf fundamentale Prozesse verschiedenster Organfunktionen, wie z.B. Lunge, Blase, Magen und Darm, Drüsen, Gehirn, Auge, Blutgefäße und Herz.

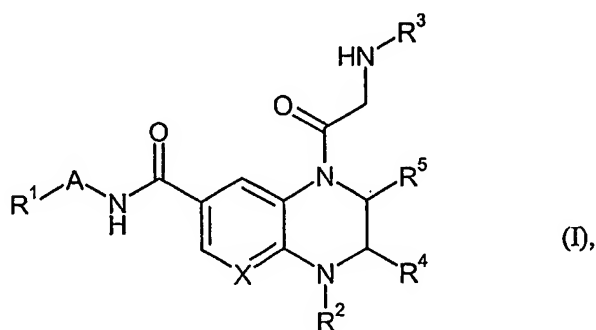
- Acetylcholin selbst ist aufgrund der sehr schnellen Inaktivierung durch die Acetylcholinesterase  
10 therapeutisch nicht anwendbar, seine Wirkung kann aber durch direkte Parasympathomimetika, wie z.B. das Carbachol, imitiert werden. Wirkstoffe, die wie Acetylcholin an den muskarinischen (M) Acetylcholinrezeptoren agonistisch wirken, können somit, je nach Organ- oder Gewebesystem, zahlreiche Funktionen beeinflussen und steuern. Beispielsweise kann eine Aktivierung muskarinischer Acetylcholinrezeptoren im Gehirn das Gedächtnis und Prozesse von Lernvor-  
15 gängen und Schmerzverarbeitung beeinflussen.

- Durch Anwendung receptorsubtypspezifischer Agonisten ist man beispielsweise in der Lage, über den muscarinischen M2 Acetylcholinrezeptor, der besonders stark in Herzmuskelzellen exprimiert wird, die Herzfrequenz und die Kontraktilität nach beta-adrenerger Stimulation zu reduzieren (B. Rauch, F. Niroomand, *J. Eur. Heart.* 1991, 12, 76-82). Beide Effekte reduzieren den myocardialen  
20 Sauerstoffverbrauch.

WO 00/39103 beschreibt Tetrahydrochinoxalin-Derivate zur Behandlung von Krankheiten, die durch Zelladhäsion hervorgerufen werden, wie z. B. inflammatorische Erkrankungen oder Arteriosklerose.

- Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung von Arzneimitteln für die Behandlung  
25 von Erkrankungen, insbesondere kardiovaskulären Erkrankungen.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel



in welcher

- A für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkandiyl steht, das gegebenenfalls ein- oder zweifach durch Hydroxy substituiert ist,
- 5 X für CH oder N steht,
- R<sup>1</sup> für Phenyl oder Pyridyl steht, wobei Phenyl und Pyridyl gegebenenfalls substituiert sind durch 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Amino, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Cyano, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl und Alkylaminocarbonyl,
- 10 R<sup>2</sup> für Cycloalkyl steht, das gegebenenfalls substituiert ist durch 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Amino, Alkyl, Alkoxy und Alkylamino,
- R<sup>3</sup> für Alkyl oder Cycloalkyl steht, wobei Alkyl und Cycloalkyl gegebenenfalls substituiert sind durch 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl, Alkoxy, Alkylamino, Hydroxycarbonyl, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl und Alkylaminocarbonyl, und Cycloalkyl auch noch durch Alkyl substituiert sein kann,
- 15 R<sup>4</sup> für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht,
- 20 R<sup>5</sup> für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, nachfolgend als Ausführungsbeispiel(e) genannten Verbindungen und deren

Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft deshalb die Enantiomeren  
5 oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen in tautomeren Formen vorkommen können, umfasst die vorliegende Erfindung sämtliche tautomere Formen.

10 Als Salze sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt. Umfasst sind aber auch Salze, die für pharmazeutische Anwendungen selbst nicht geeignet sind aber beispielsweise für die Isolierung oder Reinigung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen Säure-  
15 additionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoessäure.

20 Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin,  
25 Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und N-Methylpiperidin.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordina-  
30 tion mit Wasser erfolgt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

Alkyl per se und "Alk" und "Alkyl" in Alkoxy, Alkylamino, Alkylaminocarbonyl und Alkoxy-carbonyl stehen für einen linearen oder verzweigten Alkylrest mit in der Regel 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

- 5 Alkoxy steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

- Alkylamino steht für einen Alkylaminorest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten. (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylamino steht beispielsweise für einen Monoalkylaminorest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder für einen Dialkylaminorest mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent, Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, tert.-Butylamino, n-Pentylamino, n-Hexylamino, *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino, *N*-t-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylamino und *N*-n-Hexyl-*N*-methylamino.
- 10

- 15 Alkylaminocarbonyl steht für einen Alkylaminocarbonylrest mit einem oder zwei (unabhängig voneinander gewählten) Alkylsubstituenten. (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylaminocarbonyl steht beispielsweise für einen Monoalkylaminocarbonylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder für einen Dialkylaminocarbonylrest mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen pro Alkylsubstituent. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, n-Propylaminocarbonyl, Isopropylaminocarbonyl, tert.-Butylaminocarbonyl, n-Pentylaminocarbonyl, n-Hexylaminocarbonyl, *N,N*-Dimethylaminocarbonyl, *N,N*-Diethylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-methylaminocarbonyl, *N*-Methyl-*N*-n-propylaminocarbonyl, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylaminocarbonyl, *N*-t-Butyl-*N*-methylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylaminocarbonyl und *N*-n-Hexyl-*N*-methylaminocarbonyl.
- 20

- Alkoxy-carbonyl steht beispielhaft und vorzugsweise für Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl, n-Pentoxycarbonyl und n-Hexoxycarbonyl.
- 25

- Alkandiyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten gesättigten Alkandiylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkandiylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt Methylen, Ethan-1,2-diyl, Ethan-1,1-diyl, Propan-1,3-diyl, Propan-1,2-diyl, Propan-2,2-diyl, Butan-1,4-diyl, Butan-1,3-diyl, Butan-2,4-diyl, Pentan-1,5-diyl, Pentan-2,4-diyl, 2-Methyl-pentan-2,4-diyl.
- 30

Cycloalkyl steht für eine Cycloalkylgruppe mit in der Regel 3 bis 8, bevorzugt 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

Aryl steht für einen mono- bi- oder tricyclischen aromatischen, carbocyclischen Rest mit in der Regel 5 6 bis 14 Kohlenstoffatomen, beispielhaft und vorzugsweise für Phenyl, Naphthyl und Phenanthrenyl.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod.

Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert sein. Eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt. Ganz besonders 10 bevorzugt ist die Substitution mit einem Substituenten.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

A für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkandiyl steht,

X für CH oder N steht,

15 R<sup>1</sup> für Phenyl oder Pyridyl steht, wobei Phenyl und Pyridyl gegebenenfalls substituiert sind durch einen Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Amino, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl und Alkylaminocarbonyl,

R<sup>2</sup> für (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl steht,

20 R<sup>3</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl steht, wobei Alkyl und Cycloalkyl gegebenenfalls substituiert sind durch 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Trifluormethyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy,

R<sup>4</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,

R<sup>5</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht

25 und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

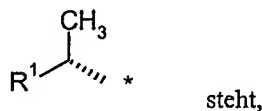
in welcher

- A für Ethan-1,1-diyl oder Pentan-1,1-diyl steht,
- X für CH oder N steht,
- R<sup>1</sup> für Phenyl oder Pyridyl steht, wobei Phenyl und Pyridyl durch eine Methoxy-Gruppe substituiert sind,
- 5 R<sup>2</sup> für Cyclopropyl steht,
- R<sup>3</sup> für (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl steht,
- R<sup>4</sup> für Wasserstoff steht,
- R<sup>5</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

- 10 Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher A für Ethan-1,1-diyl steht.

Ebenfalls ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher R<sup>1</sup>-A- für einen Rest der Formel



- 15 wobei \* für die Anknüpfstelle an das Stickstoffatom steht.

Ebenfalls ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher R<sup>2</sup> für Cyclopropyl steht.

Ebenfalls ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher R<sup>3</sup> für 1,2-Dimethylpropan-1-yl steht.

- 20 Ebenfalls ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> für Wasserstoff stehen.

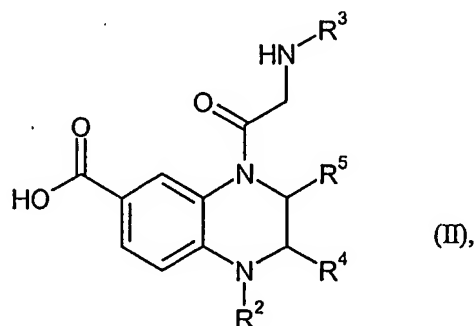
Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen von Resten im einzelnen angegebenen Restedefinitionen werden unabhängig von den jeweiligen angegebenen Kombinationen der Reste beliebig auch durch Restedefinitionen anderer Kombination ersetzt.

Insbesondere bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), das dadurch gekennzeichnet ist, dass man

5 entweder

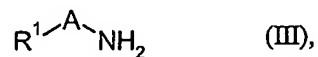
[A] Verbindungen der Formel



in welcher

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

10 mit Verbindungen der Formel



in welcher

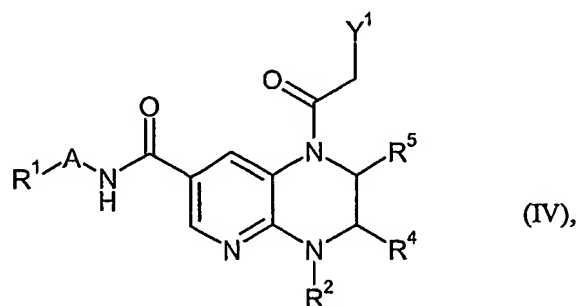
A und  $R^1$  die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

in Gegenwart von üblichen Kondensationsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base

15 oder

[B] Verbindungen der Formel



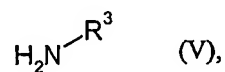


in welcher

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  und  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung aufweisen, und

$Y^1$  für Halogen, bevorzugt Brom oder Chlor, steht,

5 mit Verbindungen der Formel



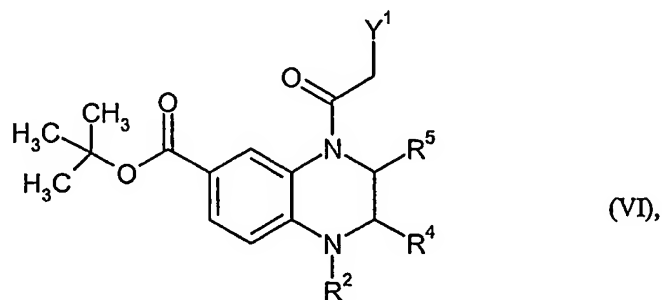
in welcher

$R^3$  die oben angegebene Bedeutung aufweist,

in Gegenwart einer Base

10 umsetzt.

Verbindungen der Formel (II) können beispielsweise hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel

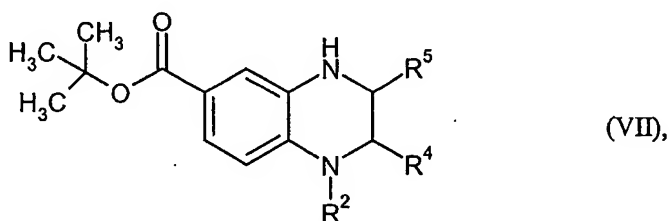


in welcher

15  $Y^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  und  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

zunächst mit Verbindungen der Formel (V) und anschließend mit Trifluoressigsäure oder Chlorwasserstoff in Dioxan zur Spaltung des tert.-Butylesters umsetzt.

Verbindungen der Formel (VI) können beispielsweise hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel

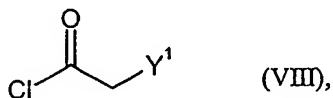


5

in welcher

$R^2$ ,  $R^4$  und  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

mit Verbindungen der Formel



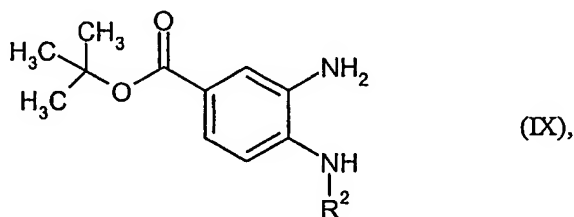
10 in welcher

$Y^1$  die oben angegebene Bedeutung aufweist,

umsetzt.

Verbindungen der Formel (VIIa), die Verbindungen der Formel (VII) entsprechen, in denen  $R^4$  und  $R^5$  für Wasserstoff stehen, können beispielsweise hergestellt werden, indem man in einem dreistufigen Verfahren in der ersten Stufe Verbindungen der Formel

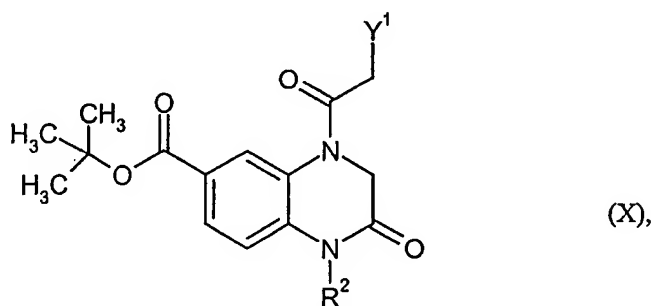
15



in welcher

$R^2$  die oben angegebene Bedeutung aufweist,

mit Verbindungen der Formel (VIII) zu Verbindungen der Formel

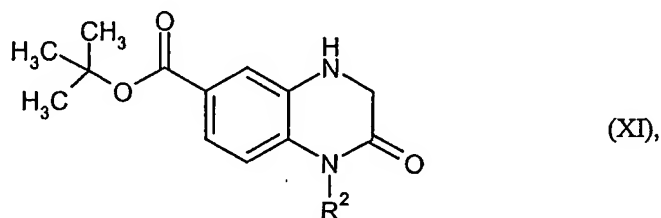


in welcher

$Y^1$  und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

5 umsetzt,

in der zweiten Stufe mit Base in Verbindungen der Formel

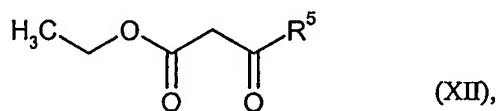


in welcher

$R^2$  die oben angegebene Bedeutung aufweist,

10 überführt und in der dritten Stufe mit Boran umsetzt.

Verbindungen der Formel (VIIb), die Verbindungen der Formel (VII) entsprechen, in denen  $R^4$  für Wasserstoff und  $R^5$  für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht, können beispielsweise hergestellt werden, indem man in einem dreistufigen Verfahren in einer ersten Stufe Verbindungen der Formel (IX) mit Verbindungen der Formel

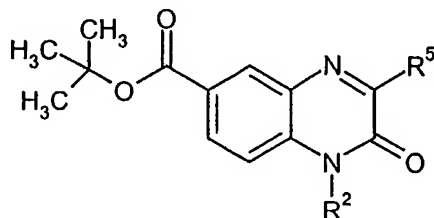


15

in welcher

$R^5$  die oben angegebene Bedeutung aufweist,

zu Verbindungen der Formel



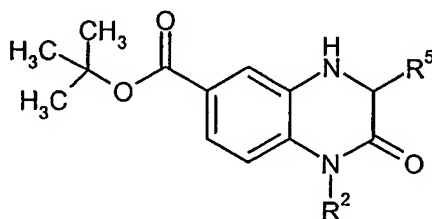
(XIII),

in welcher

5  $R^2$  und  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

umsetzt,

in einer zweiten Stufe die Doppelbindung mit Natriumcyanoborhydrid zu Verbindungen der Formel



(XIV),

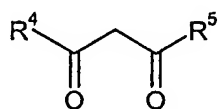
10 in welcher

$R^2$  und  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

reduziert und in der dritten Stufe mit Boran umsetzt.

Verbindungen der Formel (VIIc), die Verbindungen der Formel (VII) entsprechen, in denen  $R^4$  für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und  $R^5$  für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht, können beispielsweise hergestellt werden, indem

15 man in einem dreistufigen Verfahren in einer ersten Stufe Verbindungen der Formel (IX) mit Verbindungen der Formel

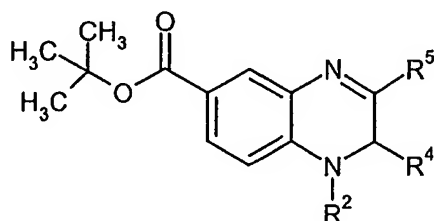


(XV),

in welcher

$R^4$  und  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

zu Verbindungen der Formel

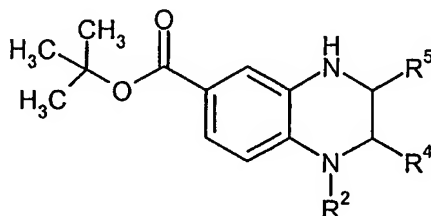


5 in welcher

$R^2$ ,  $R^4$  und  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

umsetzt,

in einer zweiten Stufe die Doppelbindung mit Natriumcyanoborhydrid zu Verbindungen der Formel



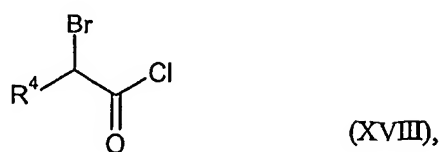
10

in welcher

$R^2$ ,  $R^4$  und  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

reduziert und in der dritten Stufe mit Boran umgesetzt.

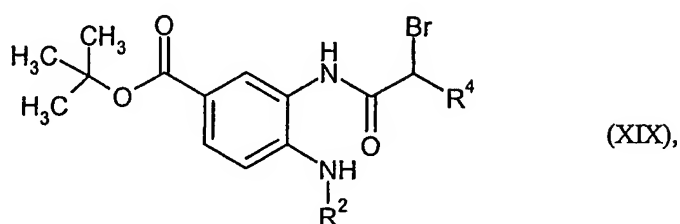
Verbindungen der Formel (VIIId), die Verbindungen der Formel (VII) entsprechen, in denen  $R^4$  für  
15  $(C_1-C_4)$ -Alkyl und  $R^5$  für Wasserstoff steht, können beispielsweise hergestellt werden, indem man  
in einem dreistufigen Verfahren in einer ersten Stufe Verbindungen der Formel (IX) mit Verbindungen der Formel



in welcher

$R^4$  die oben angegebene Bedeutung aufweist,

zu Verbindungen der Formel



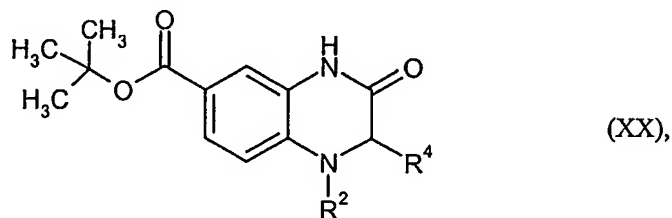
5

in welcher

$R^2$  und  $R^4$  die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

umsetzt,

in einer zweiten Stufe zu Verbindungen der Formel



10

in welcher

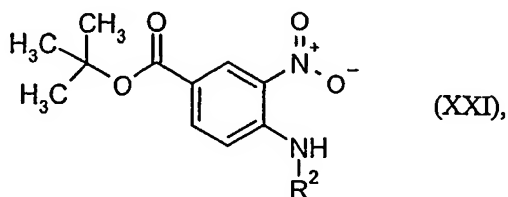
$R^2$  und  $R^4$  die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

zyklisiert und in der dritten Stufe mit Boran umgesetzt.

Verbindungen der Formel (IX) können beispielsweise hergestellt werden, indem man Verbindun-

15

gen der Formel

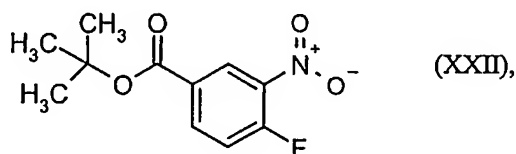


in welcher

$R^2$  die oben angegebene Bedeutung aufweist,

mit Reduktionsmitteln in Gegenwart eines Katalysators umgesetzt.

- 5 Verbindungen der Formel (XXI) können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Verbindung der Formel



mit Verbindungen der Formel



- 10 in welcher

$R^2$  die oben angegebene Bedeutung aufweist,

gegebenenfalls in Gegenwart einer Base umgesetzt.

Verbindungen der Formel (IV) können beispielsweise durch Umsetzung der entsprechenden Vorstufe mit Verbindungen der Formel (VIII) analog dem Verfahrensschritt (VII) + (VIII)  $\rightarrow$  (VI)

- 15 hergestellt werden (siehe auch Syntheschema 3).

Verbindungen der Formeln (III), (V), (VIII), (XII), (XV), (XVIII), (XXII) und (XXIII) sind bekannt oder können analog bekannten Verfahren hergestellt werden.

Die Amidkupplung im Verfahrensschritt (II) + (III)  $\rightarrow$  (I) erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 50°C bei

- 20 Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, 5 Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 1,2-Dimethoxyethan, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt sind Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder Methylenchlorid.

Übliche Kondensationsmittel sind beispielsweise Carbodiimide wie z.B. N,N'-Diethyl-, N,N',- 10 Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), N-Cyclohexylcarbodiimid-N'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazoliumperchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, 15 oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphorylchlorid oder Benzotriazolyloxy-tri(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU), oder 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), 20 triazol (HOBt), oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen.

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonat, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin.

25 Bevorzugt ist die Kombination von N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) und Diisopropylethylamin in Methylenchlorid oder Dimethylformamid.

Die Verfahrensschritte (IV) + (V) -> (I); (IX) + (XVIII) -> (XIX) und (XXII) + (XXIII) -> (XXI) sowie der erste Teilschritt von (V) + (VI) -> (II) erfolgen im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C 30 bis 50°C bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder



Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Acetonitril, Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 1,2-Dimethoxyethan, 2-Butanon, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, oder Gemische der Lösungsmittel, bevorzugt sind Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Methylenchlorid oder ein Gemisch aus Dimethylformamid und Methylenchlorid.

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonat wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Amide wie Lithiumdiisopropylamid, oder andere Basen wie DBU, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt Diisopropylethylamin oder Triethylamin.

Die Umsetzung mit einer Säure im zweiten Verfahrensschritt von (V) + (VI) -> (II) erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 50°C bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dioxan oder Tetrahydrofuran, bevorzugt ist Methylenchlorid oder Dioxan.

Der Verfahrensschritt (VII) + (VIII) -> (VI) erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis zum Rückfluss des Lösungsmittels bei Normaldruck.

Basen sind beispielsweise Amide wie Lithiumdiisopropylamid, oder andere Basen wie DBU, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, oder Gemische dieser Basen, bevorzugt ist Triethylamin oder eine Mischung aus Triethylamin und DBU.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, oder andere Lösungsmittel Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran, bevorzugt ist Methylenchlorid.

Der Verfahrensschritt (VIII) + (IX) -> (X) erfolgt in zwei Stufen. Die Umsetzung der ersten Stufe erfolgt in inerten Lösungsmitteln mit 2 Äquivalenten der Verbindungen der Formel (VIII) bezogen auf die Verbindungen der Formel (IX), in Gegenwart von 2 Äquivalenten einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 50°C bei Normaldruck. Die zweite Stufe schließt sich ohne

Aufarbeitung der Reaktionsmischung an und erfolgt durch Zugabe einer weiteren Base und erwärmen der Reaktionsmischung auf Rückfluss des Lösungsmittels.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder  
5 Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 1,2-Dimethoxyethan, 2-Butanon, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt ist Methylenchlorid.

10 Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonat wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Amide wie Lithiumdiisopropylamid, oder andere Basen wie DBU, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt für die erste Stufe ist Diisopropylethylamin oder Triethylamin, bevorzugt für die zweite Stufe ist DBU.

Die Deacylierung im Verfahrensschritt (X) -> (XI) erfolgt im Allgemeinen in einem Lösungs-  
15 mittel, in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 50°C bei Normaldruck.

Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan oder 1,2-Dichlorethan, Ether wie Dioxan oder Tetrahydrofuran, oder Gemische der Lösungsmittel mit Wasser, bevorzugt ist ein Gemisch aus Dioxan und Wasser.

20 Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, bevorzugt ist Natriumhydroxid.

Die Umsetzung mit Boran in den Verfahrensschritten (XI) -> (VIIa); (XIV) -> (VIIb); (XVII) -> (VIIc) und (XX) -> (VIId) erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 40°C bis zum Rückfluss des Lösungsmittels bei Normaldruck.

25 Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Ether wie Dioxan oder Tetrahydrofuran, bevorzugt ist Tetrahydrofuran.

Die Umsetzung mit  $\alpha$ -Ketoestern oder Diketonen in den Verfahrensschritten (IX) + (XII) -> (XIII) und (IX) + (XV) -> (XVI) erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart von Essigsäure, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 40°C bei Normal-  
30 druck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan oder 1,2-Dichlorethan, Ether wie Dioxan oder Tetrahydrofuran, bevorzugt ist Methylenchlorid.

- Die Reduktion mit Natriumcyanoborhydrid in den Verfahrensschritten (XIII) -> (XIV) und (XVI) -  
5 > (XVII) erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, in Gegenwart von Essigsäure, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss des Lösungsmittels bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Alkohole wie Methanol oder Ethanol, bevorzugt ist Methanol.

- 10 Die Zyklisierung im Verfahrensschritt (XIX) -> (XX) erfolgt im Allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt bei Rückfluss des Lösungsmittels bei Normaldruck.

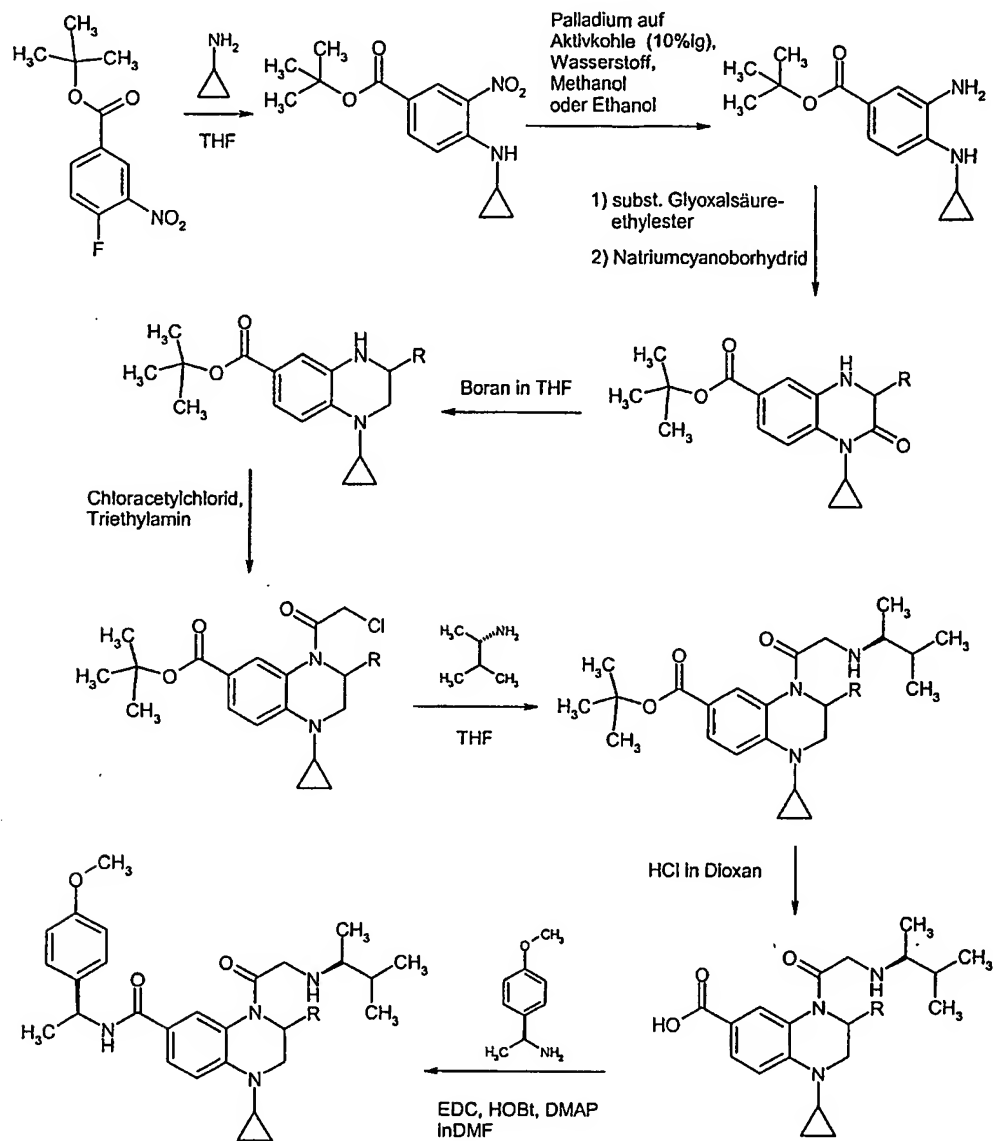
Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder N-Methylpyrrolidon, bevorzugt ist Dimethylformamid.

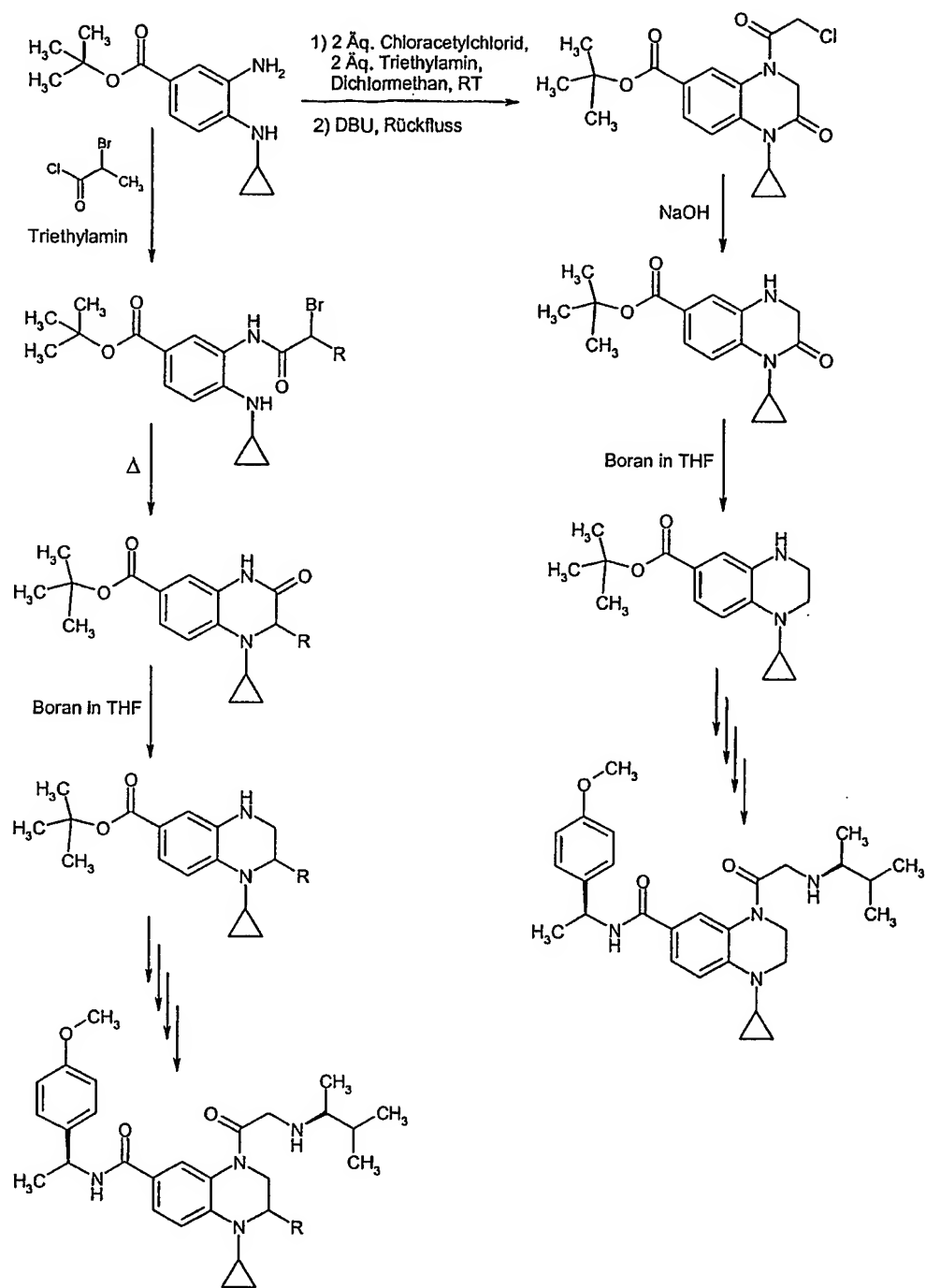
- Die Reduktion im Verfahrensschritt (XXI) -> (IX) erfolgt in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in  
15 einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 50°C bei Normaldruck.

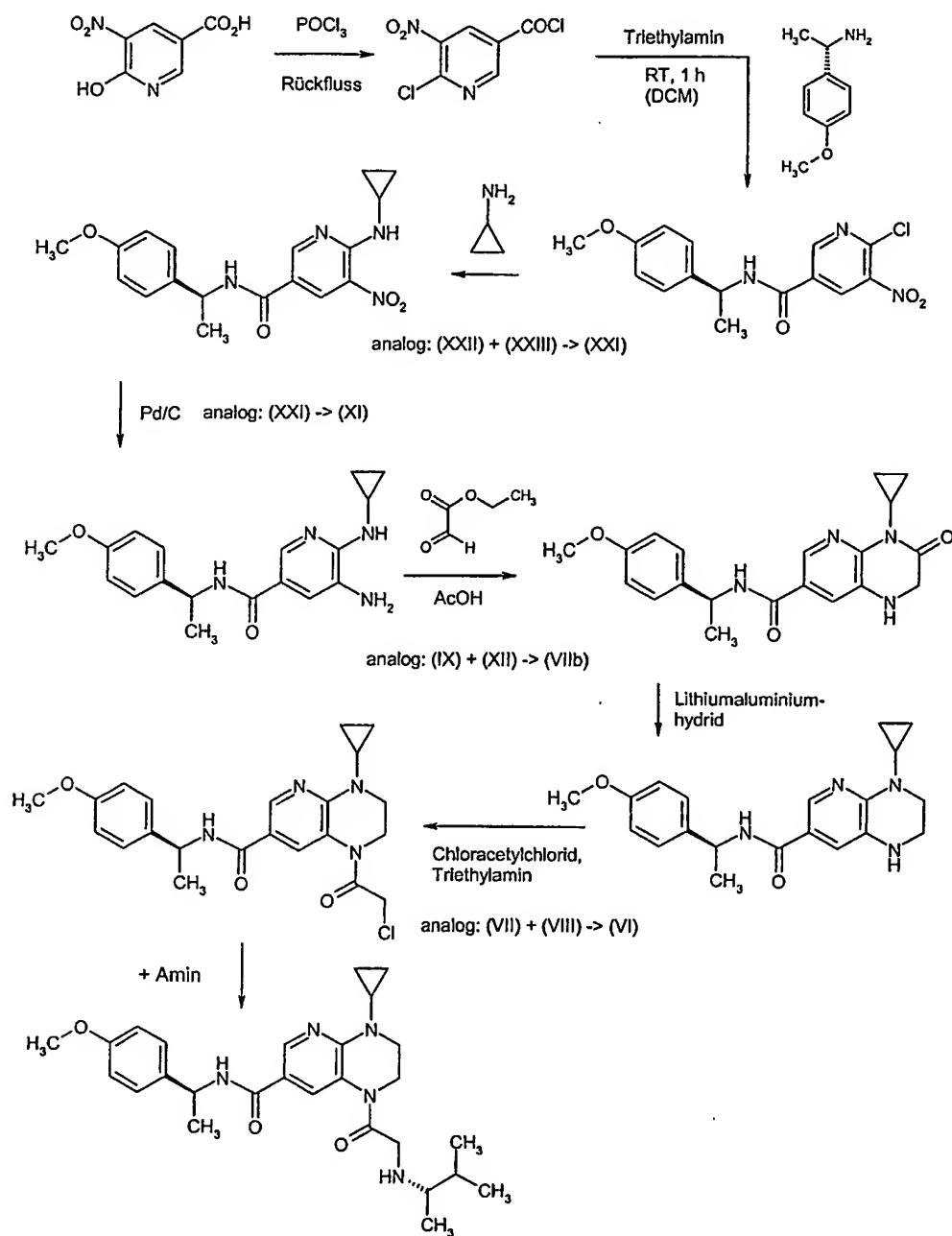
Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol oder Butanol oder Ethylacetat oder Diethylether, bevorzugt sind Methanol oder Ethanol.

- Reduktionsmittel ist beispielsweise Wasserstoff; Katalysatoren sind beispielsweise Zinndichlorid, Titantrichlorid oder Palladium auf Aktivkohle. Bevorzugt ist die Kombination Palladium auf  
20 Aktivkohle und Wasserstoff.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch die folgenden Syntheschemata verdeutlicht werden (Syntheschemata 1, 2 und 3).

Syntheschema 1:

Syntheschema 2:

**Syntheschema 3:**

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches und pharmakokinetisches Wirkspektrum.

Sie eignen sich daher zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren.

- 5 Sie zeichnen sich als Agonisten des muskarinischen M2 Acetylcholinrezeptors aus.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von kardiovaskulären Krankheiten, insbesondere von koronarer Herzkrankheit, Angina pectoris, Myocardinfarkt, Schlaganfall, Atherosklerose, essentielle, pulmonale und maligne Hypertonie,  
10 Herzinsuffizienz, Herzversagen, kardiale Arrhythmien oder Thromboembolischen Erkrankungen eingesetzt werden.

Weiterhin eignen sie sich zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen am Auge (Glaukom), Magen und Darm (Atonien), des Gehirns (z.B. Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer, chronisches Schmerzempfinden), Nierenversagen oder erektile oder renale Dysfunktionen.

- 15 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkran-  
20 kungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer atherosklerotisch wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindungen.

- 25 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung und mindestens einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe der zuvor genannten Erkrankungen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als  
30 Implantat bzw. Stent.

Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäßen Verbindungen in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende schnell und/oder modifiziert die erfindungsgemäßen Verbindungen abgebende Applikationsformen, die  
5 die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/ oder amorphisierter und/oder gelöster Form enthalten, wie z.B. Tabletten (nichtüberzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophilisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder  
10 Weichgelatinekapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder Lösungen.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z.B. intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die  
15 parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen, -sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augenpräparationen,  
20 Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (wie beispielsweise Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe  
25 (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Laktose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und  
30 Geschmacks- und / oder Geruchskorrigentien.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nicht-



toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 0.0001 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.001 bis 1 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Menge etwa 0.1 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.5 bis 5 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozent; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

**A. Beispiele****Abkürzungen:**

aq.	wässrig
Boc	tert.-Butoxycarbonyl
CDCl <sub>3</sub>	Deuteriochloroform
DIEA	Diisopropylethylamin
DMAP	Dimethylaminopyridin
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMF	Dimethylformamid
d. Th.	der Theorie
EDC	<i>N'</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N</i> -ethylcarbodiimid x HCl
eq.	Äquivalent
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Fp.	Schmelzpunkt
ges.	gesättigt
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-Hexafluorphosphat
HBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-Hexafluorphosphat
HOBt	1-Hydroxy-1H-benzotriazol x H <sub>2</sub> O
h	Stunde
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
MS	Massenspektroskopie
MeOH	Methanol
NMR	Kernresonanzspektroskopie
Pd/C	Palladium/Kohle
proz.	Prozent
R <sub>f</sub>	Retentionsindex (bei DC)
RT	Raumtemperatur
R <sub>t</sub>	Retentionszeit (bei HPLC)
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran

**HPLC und LC-MS-Methoden:**

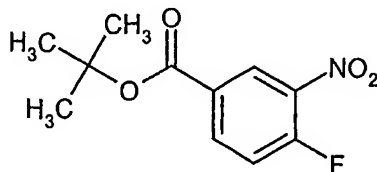
- Methode 1 (HPLC):** Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 µm; Eluent A: 5 ml HClO<sub>4</sub>/l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2%B, 0.5 min 2%B, 4.5 min 90%B, 6.5 min 90%B; Fluss: 0.75 ml/min; Ofen: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.
- 5 **Methode 2 (LCMS):** Instrument: Micromass Quattro LCZ, mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1 l Wasser + 1 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 1 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A → 0.2 min 100%A → 2.9 min 30%A → 3.1 min 10%A → 4.5 min 10%A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.
- 10 **Methode 3 (LCMS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 50 mm x 4.6mm; Eluent A: Wasser + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min 10%B → 3.0 min 95%B → 4.0 min 95%B; Ofen: 35°C; Fluss: 0.0 min 1.0 ml/min → 3.0 min 3.0 ml/min → 4.0 min 3.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.
- 15 **Methode 4 (LCMS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A → 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min. 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.
- 20 **Methode 5 (LCMS):** Instrument: Micromass Platform LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1 l Wasser + 1 ml 50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 1 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100%A → 0.2 min 100%A → 2.9 min 30%A → 3.1 min 10%A → 4.5 min 10%A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.
- 25 **Methode 6 (LCMS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3.0 µm; Eluent A: Wasser + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l, Eluent B: Acetonitril + 500 µl 50%ige Ameisensäure / l; Gradient: 0.0 min 0%B → 2.9 min 70%B → 3.1 min 90%B → 4.5 min 90%B; Ofen: 50°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.
- 30 **Methode 7 (LCMS):** Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Phenomenex Synergi 2µ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml

50%ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90%A → 2.5 min 30%A → 3.0 min 5%A → 4.5 min 5%A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min, 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

**Methode 8 (Präparative HPLC):** Stationäre Phase: RP18; Eluenten: 0.025 %ige wässrige  
5 Trifluoressigsäure, Acetonitril.

Ausgangsverbindungen:Beispiel 1A

## 4-Fluor-3-nitrobenzoesäure-tert.-butylester



- 5 21.5 g (116.15 mmol) 4-Fluor-3-nitrobenzoesäure und 30.5 g (139.4 mmol) tert.-Butyl-trichloracetimidat werden unter Argonatmosphäre in 250 ml Diethylether vorgelegt. Es werden 0.64 g (4.52 mmol) Bortrifluorid-Diethylether-Komplex zugetropft und der Ansatz 16 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Man gibt 6 g festes Natriumhydrogencarbonat zu dem Reaktionsgemisch und engt im Vakuum ein. Der erhaltene Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittelgradient Cyclohexan → Cyclohexan-Ethylacetat 1:1). Man erhält
- 10 17.8 g (64% d. Th.) Produkt.

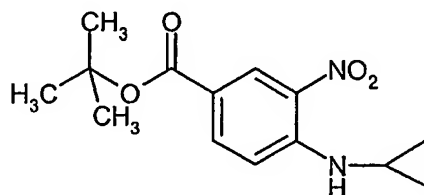
<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.57 (s, 9H), 7.2 (dd, 1H), 8.25-8.3 (m, 1H), 8.52 (dd, 1H).

MS (ESIpos): m/z = 242 (M+H)<sup>+</sup>

HPLC (Methode 1): R<sub>t</sub> = 5.07 min

15 Beispiel 2A

## 4-(Cyclopropylamin)-3-nitrobenzoesäure-tert.-butylester



- 7.8 g (32.3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1A werden in 150 ml Tetrahydrofuran vorgelegt. Bei 0°C wird eine Lösung aus 3.88 g (67.9 mmol) Cyclopropylamin in 50 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Man rührt 30 Minuten bei 0°C, dann 16 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeengt. Man nimmt den Rückstand in 500 ml Ethylacetat auf und wäscht dreimal mit 100 ml Wasser und einmal mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung. Es
- 20

wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhält 8.95 g (99% d. Th.) Produkt.

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 0.64-0.69 (m, 2H), 0.87-0.93 (m, 2H), 1.54 (s, 9H), 2.67-2.71 (m, 1H), 7.44 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 8.33 (br. s, 1H), 8.54 (d, 1H).

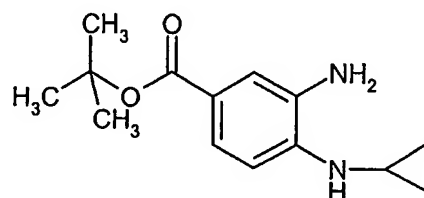
- 5 MS (DCI):  $m/z$  = 296 ( $M+\text{NH}_4$ )<sup>+</sup>  
HPLC (Methode 1):  $R_t$  = 5.47 min

Alternativsynthese zu Beispiel 2A:

- 1 g (3.88 mmol) der Verbindung aus Beispiel 21A werden in Tetrahydrofuran (15 ml) vorgelegt. 0.44 g (7.76 mmol) Cyclopropylamin werden bei Raumtemperatur zugegeben. Die Lösung wird 2  
10 Stunden bei 55°C gerührt. Der Ansatz wird dann auf Eiswasser (50 ml) gegossen. Der ausfallende Feststoff wird abgesaugt und getrocknet. Man erhält 0.65 g (58% d. Th.) Produkt.

### Beispiel 3A

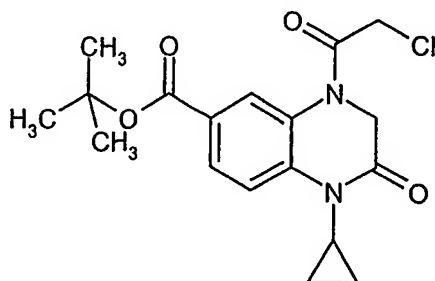
3-Amino-4-(cyclopropylamin)benzoesäure-tert.-butylester



- 15 8.85 g (31.8 mmol) der Verbindung aus Beispiel 2A werden unter Argonatmosphäre in 400 ml Methanol vorgelegt und mit 0.30 g (1.33 mmol) Palladium auf Aktivkohle (10% Pd) versetzt. Man rührt unter Wasserstoffatmosphäre bei Normaldruck über Nacht. Der Ansatz wird über Celite filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Man trocknet 2 Stunden im Hochvakuum und setzt das erhaltene Produkt (8.20 g, 94% d. Th.) ohne Verzögerung weiter um.
- 20  $^1\text{H-NMR}$  (200MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 0.37-0.47 (m, 2H), 0.68-0.80 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 2.35-2.45 (m, 1H), 4.67 (br. s, 2H), 5.64 (br. s, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H).  
MS (ESIpos):  $m/z$  = 249 ( $M+\text{H}$ )<sup>+</sup>  
HPLC (Methode 1):  $R_t$  = 4.18 min

### Beispiel 4A

- 25 4-(Chloracetyl)-1-cyclopropyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-chinoxalincarbonsäure-tert.-butylester

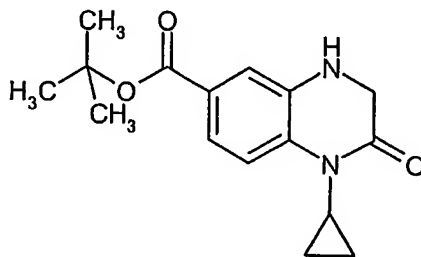


- 7.90 g (31.8 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3A werden in 200 ml Dichlormethan vorgelegt und bei 0°C mit 8.98 g (79.5 mmol) Chloressigsäurechlorid versetzt. Man rührt 30 Minuten bei Raumtemperatur nach. Bei 0°C werden 11.2 ml (79.5 mmol) Triethylamin zugegeben. Man rührt 4  
 5 Stunden bei Raumtemperatur. Anschließend werden 7.12 ml (7.26 g, 47.7 mmol) 1,8-Diazabicyclo(5.4.0)undec-7-en zugegeben und der Ansatz auf Rückfluss erhitzt. Nach 16 Stunden wird das Reaktionsgemisch abgekühlt und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt (Laufmittelgradient Cyclohexan → Cyclohexan-Ethylacetat 1:1). Man erhält 4.69 g (62% d. Th.) Produkt als amorphen Feststoff.

- 10 <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.68-0.72 (m, 2H), 1.16-1.21 (m, 2H), 1.60 (s, 9H), 2.78-2.82 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.51 (br. s, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.98 (m, 2H).  
 MS (DCI): m/z = 382 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>  
 HPLC (Methode 1): R<sub>t</sub> = 4.72 min

#### Beispiel 5A

- 15 1-Cyclopropyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-6-chinoxalincarbonsäure-tert.-butylester



- 0.614 g (1.68 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4A werden in 10 ml Dioxan gelöst, mit 2 ml 45%iger Natriumhydroxidlösung versetzt und 1h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mit 10 ml Wasser versetzt und dreimal mit Ethylacetat  
 20 extrahiert. Die organische Phase wird mit je 10 ml 10%iger Zitronensäurelösung, Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat

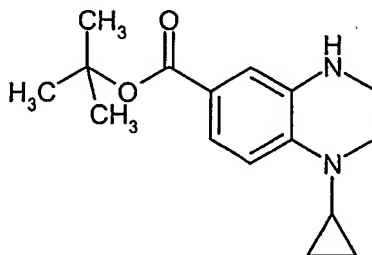
getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das erhaltene Produkt wird ohne weitere Reinigung direkt weiter umgesetzt.

LCMS (Methode 4):  $R_t = 2.33$  min

MS (ESIpos):  $m/z = 289$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

## 5 Beispiel 6A

1-Cyclopropyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-chinoxalincarbonsäure-tert.-butylester



- 0.800 g (2.77 mmol) der Verbindung aus Beispiel 5A werden in 15 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 6.0 ml (6.0 mmol) einer 1-molaren Lösung von Boran in Tetrahydrofuran versetzt und die Reaktion 2 h unter Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeengt und wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt [Laufmittelgradient Cyclohexan-Ethylacetat 10:1 -> Cyclohexan-Ethylacetat 5:1 (v/v)]. Man erhält 0.446 g (59% d. Th.) Produkt.

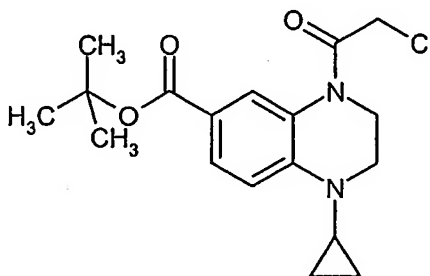
<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0.48-0.56$  (m, 2H),  $0.78-0.87$  (m, 2H),  $1.49$  (s, 9H),  $2.32$  (m, 1H),  $3.24$  (s, 4H),  $6.90$  (d, 1H),  $6.95$  (d, 1H),  $7.08$  (d, 1H).

- 15 LCMS (Methode 1):  $R_t = 4.07$  min

MS (ESIpos):  $m/z = 275$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

## Beispiel 7A

4-(Chloracetyl)-1-cyclopropyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-chinoxalincarbonsäure-tert.-butylester





0.144 g (0.53 mmol) der Verbindung aus Beispiel 6A werden in 10 ml Dichlormethan gelöst, auf 0°C gekühlt, mit 0.057 ml (0.7 mmol) Chloracetylchlorid und 0.11 ml (0.7 mmol) Triethylamin versetzt und 3 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird in 20 ml Ethylacetat aufgenommen und mit 5 ml 1-molarer Salzsäurelösung und 10 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Das Reaktionsgemisch wird über Kieselgel chromatographisch gereinigt [Laufmittel Cyclohexan-Ethylacetat 2:1 (v/v)]. Man erhält 0.130 g (70% d. Th.) Produkt.

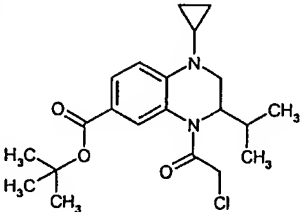
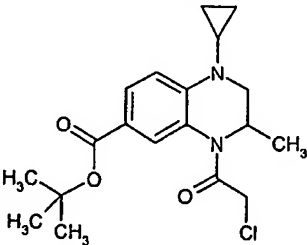
<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0.60-0.68 (m, 2H), 0.83-0.94 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 2.59 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 4.27 (s, 4H), 7.15 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.94 (m, 1H).

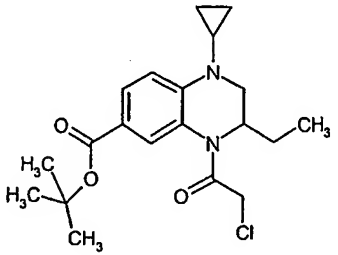
10 LCMS (Methode 6):  $R_t = 3.50$  min

MS (ESIpos):  $m/z = 351$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

Die in Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen werden analog der Verbindung aus Beispiel 7A aus den entsprechenden Edukten hergestellt und an Kieselgel (Laufmittel Cyclohexan/ Essigsäure-ethylester) gereinigt.

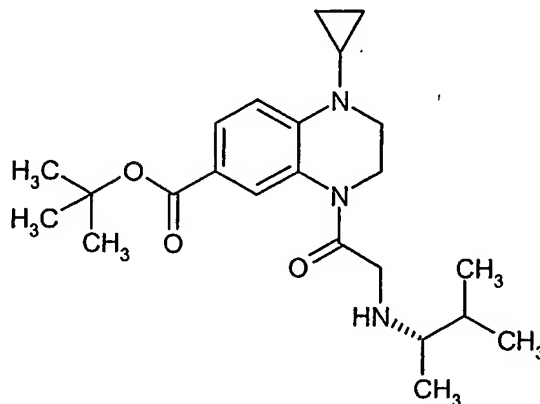
15 Tabelle 1

Bsp.- Nr.	Struktur	R <sub>t</sub> [min]	HPLC/LCMS- Methode	Masse (M+H) <sup>+</sup>
8A		3.56	5	393
9A		5.19	1	365

Bsp.- Nr.	Struktur	R <sub>t</sub> [min]	HPLC/LCMS- Methode	Masse (M+H) <sup>+</sup>
10A		3.48	16	379

**Beispiel 11A**

1-Cyclopropyl-4-{N-[(1S)-1,2-dimethylpropyl]glycyl}-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-carbonsäure-tert.-butylester



5

0.332 g (0.95 mmol) der Verbindung aus Beispiel 7A werden in einer Mischung aus 13 ml Dichlormethan und 1 ml Dimethylformamid gelöst und mit 0.330 g (3.78 mmol) (S)-3-Methyl-2-butylamin versetzt und 18 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingedunstet und ohne Reinigung weiter umgesetzt.

- 10 LCMS (Methode 3): R<sub>t</sub> = 1.85 min  
MS (ESIpos): m/z = 402 (M+H)<sup>+</sup>

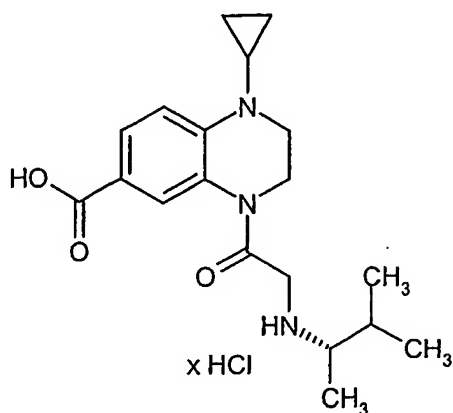
Die in Tabelle 2 aufgeführten Verbindungen werden analog der Verbindung aus Beispiel 11A hergestellt und ohne Reinigung weiter umgesetzt.

**Tabelle 2**

Bsp.- Nr.	Struktur	R <sub>t</sub> [min]	HPLC/LCMS- Methode	Masse (M+H) <sup>+</sup>
12A		2.59	16	444
13A		4.79	1	416
14A		2.57	5	430

**Beispiel 15A**

1-Cyclopropyl-4-{N-[(1S)-1,2-dimethylpropyl]glycyl}-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-6-carbon-  
 5 säure Hydrochlorid



0.490 g (1.22 mmol) der Verbindung aus Beispiel 11A werden mit 10 ml einer 4-molaren Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan versetzt und 18 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt und das Produkt direkt weiter umgesetzt.

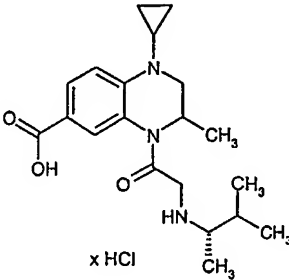
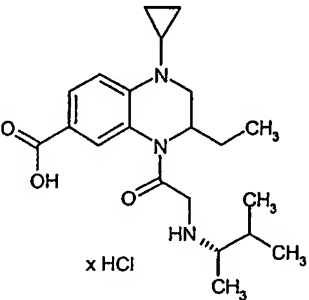
5 LCMS (Methode 6):  $R_t = 1.96$  min

MS (ESIpos):  $m/z = 346$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

Die in Tabelle 3 aufgeführten Verbindungen werden analog der Verbindung aus Beispiel 15A hergestellt und ohne Reinigung weiter umgesetzt.

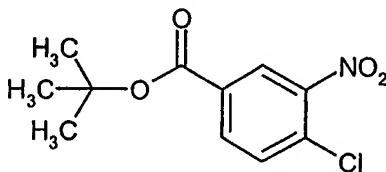
**Tabelle 3**

Bsp.- Nr.	Struktur	$R_t$ [min]	HPLC/LCMS- Methode	Masse ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
16A		2.09	2	388

Bsp.-Nr.	Struktur	R <sub>t</sub> [min]	HPLC/LCMS-Methode	Masse (M+H) <sup>+</sup>
17A	 <p>x HCl</p>	1.93	2	360
18A	 <p>x HCl</p>	1.61	3	374

### Beispiel 19A

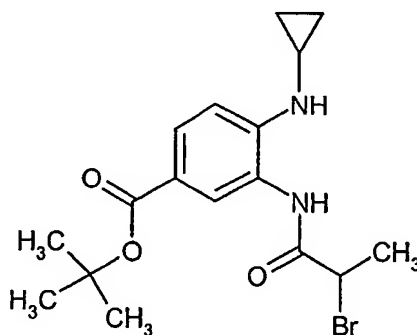
4-Chlor-3-nitrobenzoesäure-tert.-butylester



- 5 10 g (45.45 mmol) 4-Chlor-3-nitrobenzoesäurechlorid werden in DMF (100 ml) gelöst. 5.10 g Kalium-tert.-butylat werden portionsweise bei Raumtemperatur zugegeben. Die Lösung wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird dann portionsweise auf Eiswasser (500 ml) gegossen. Der ausfallende Feststoff wird abgesaugt und getrocknet. Man erhält 7.1 g (60% d. Th.) Produkt.
- 10 <sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 1.59 (s, 9H), 7.9 (dd, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.49 (dd, 1H).  
MS (ESIpos): m/z = 258 (M+H)<sup>+</sup>  
HPLC (Methode 1): R<sub>t</sub> = 5.10 min

**Beispiel 20A**

3-[(2-Brompropanoyl)amino]-4-(cyclopropylamino)benzoesäure-tert.-butylester



- 1.45 g (5.84 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3A werden in 20 ml Dichlormethan gelöst und auf 0°C gekühlt. Es werden 0.62 ml (6.1 mmol) 2-Brompropionylchlorid zugegeben und langsam 0.86 ml (6.1 mmol) Triethylamin hinzuge tropft. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei 0°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird auf 50 ml Wasser gegossen, die organische Phase zweimal mit 0.5-molarer Salzsäure, anschließend mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgt an Kieselgel. Man erhält 0.63 g (22% d. Th.) des Produkts.

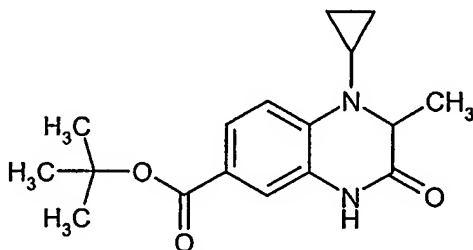
<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0.38-0.52 (m, 2H), 0.74-0.88 (m, 2H), 1.45-1.68 (s, 9H), 1.69-1.83 (d, 3H), 2.46 (m, 1H), 4.71 (quartett, 1H), 6.00-6.14 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.67 (m, 2H), 9.43 (s, 1H).

MS (ESIpos): m/z = 383 (M+H)<sup>+</sup>

- HPLC (Methode 1): R<sub>t</sub> = 4.83 min

**Beispiel 21A**

1-Cyclopropyl-2-methyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-carbonsäure-tert.-butylester



0.625 g (1.63 mmol) der Verbindung aus Beispiel 20A werden in 1 ml DMF gelöst und 18 h bei 80°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgt an Kieselgel (Cyclohexan/Essigsäureethylester 5:1 -> Cyclohexan/ Essigsäureethylester 3:1). Man erhält 0.113 g (23% d. Th.) des Produkts.

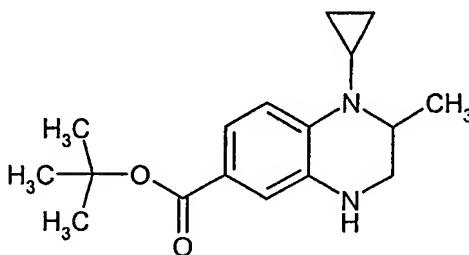
- 5 <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0.31-0.49 (m, 1H), 0.57-0.90 (m, 2H), 0.96-1.08 (m, 1H), 1.13 (m, 3H), 1.52 (s, 9H), 3.92 (quartett, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H).

MS (ESIpos): m/z = 303 (M+H)<sup>+</sup>

HPLC (Methode 1): R<sub>t</sub> = 3.06 min

### Beispiel 22A

- 10 1-Cyclopropyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-carbonsäure-tert.-butylester



- 0.110 g (0.36 mmol) der Verbindung aus Beispiel 21A werden mit 1 ml einer 1-molaren Lösung von Boran in THF versetzt und 4 h bei 65°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingengt, mit 1 ml Methanol versetzt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man trocknet 0.5 h im Hochvakuum, reinigt an Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Essigsäureethylester 1:6) und setzt das Produkt ohne Verzögerung weiter um.
- 15

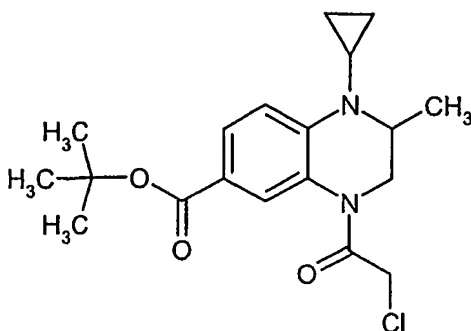
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0.39-0.48 (m, 1H), 0.49-0.59 (m, 1H), 0.68-0.78 (m, 1H), 0.89-0.98 (m, 1H), 1.09 (m, 3H), 1.49 (s, 9H), 2.33 (m, 1H), 3.02 (dd, 1H), 3.24 (dd, 1H), 3.56 (m, 1H), 5.77 (br s, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.09. (dd, 1H).

- 20 MS (ESIpos): m/z = 289 (M+H)<sup>+</sup>

HPLC (Methode 1): R<sub>t</sub> = 4.34 min

### Beispiel 23A

4-(Chloracetyl)-1-cyclopropyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-carbon-säure-tert.-butylester



0.065 g (0.23 mmol) der Verbindung aus Beispiel 22A werden nach der Vorschrift aus Beispiel 7A umgesetzt. Man erhält 85 mg (94% d. Th.) des Produkts.

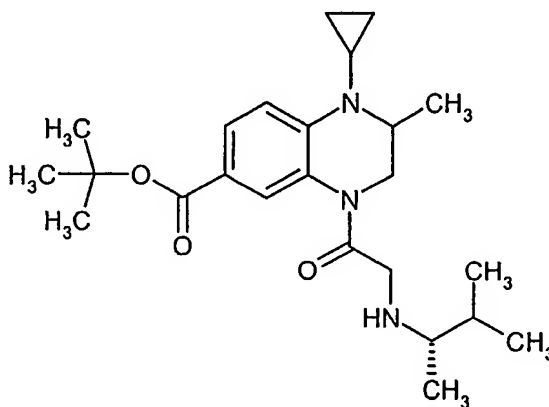
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0.44-0.55 (m, 1H), 0.73-0.92 (m, 2H), 0.95-1.07 (m, 1H), 1.13 (d, 3H), 1.50 (s, 9H), 2.54 (m, 1H), 3.53 (dd, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 4.52 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.98. (m, 1H).

MS (ESIpos): m/z = 365 (M+H)<sup>+</sup>

HPLC (Methode 1): R<sub>t</sub> = 5.17 min

#### Beispiel 24A

- 10 1-Cyclopropyl-4-{N-[(1S)-1,2-dimethylpropyl]glycyl}-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-carbonsäure-tert.-butylester



- 15 0.082 g (0.23 mmol) der Verbindung aus Beispiel 23A werden in einer Mischung aus Acetonitril und DMF gelöst und 59 mg (0.68 mmol) (S)-3-Methyl-2-butylamin zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 18 h bei 80°C gerührt, anschließend im Vakuum eingengt und 3 h im Hochvakuum getrocknet. Das Produkt wird direkt weiter umgesetzt.

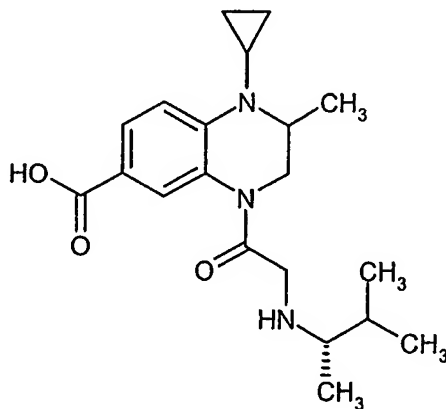


MS (ESIpos):  $m/z = 416 (M+H)^+$

LCMS (Methode 6):  $R_t = 2.33 \text{ min}$

### Beispiel 25A

1-Cyclopropyl-4-{N-[(1S)-1,2-dimethylpropyl]glycyl}-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-carbonsäure



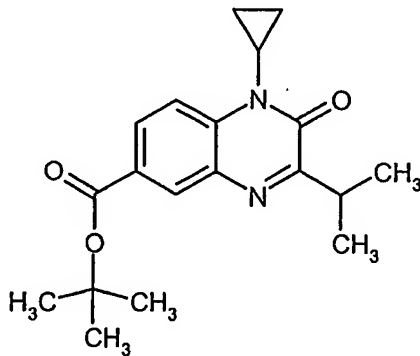
0.094 g (0.23 mmol) der Verbindung aus Beispiel 24A werden nach der Vorschrift aus Beispiel 15A umgesetzt. Das erhaltene Produkt wird ohne Verzögerung direkt weiter umgesetzt.

MS (ESIpos):  $m/z = 360 (M+H)^+$

10 LCMS (Methode 2):  $R_t = 1.91 \text{ min}$

### Beispiel 26A

1-Cyclopropyl-3-isopropyl-2-oxo-1,2-dihydrochinolin-6-carbonsäure-tert.-butylester



0.550 g (1.88 mmol) der Verbindung aus Beispiel 3A werden in 10 ml Dichlormethan gelöst, mit  
15 0.814 g (5.65 mmol) 3-Methyl-2-oxobutansäureethylester sowie 22 mg (0.38 mmol) Essigsäure

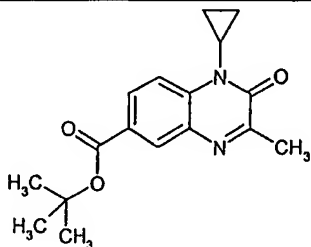
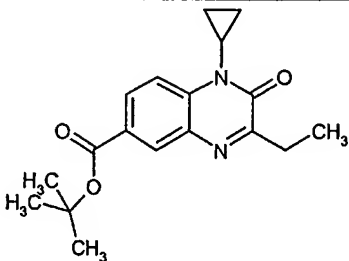
versetzt und 60 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingengt und ohne Verzögerung weiter umgesetzt.

MS (ESIpos):  $m/z = 329$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

LCMS (Methode 2):  $R_t = 3.55$  min

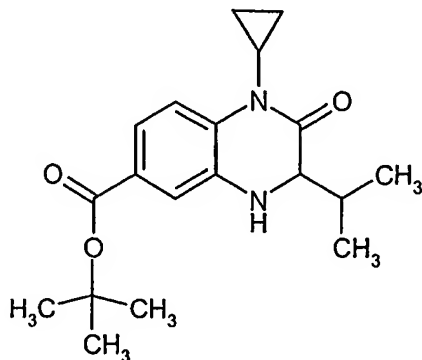
- 5 Die in Tabelle 4 aufgeführten Verbindungen werden analog der Verbindung aus Beispiel 26A aus den entsprechenden Edukten hergestellt und ohne Reinigung weiter umgesetzt.

**Tabelle 4**

Bsp.-Nr.	Struktur	$R_t$ [min]	HPLC/LCMS-Methode	Masse ( $M+H$ ) <sup>+</sup>
27A		3.02	2	301
28A		3.40	2	315

**Beispiel 29A**

1-Cyclopropyl-3-isopropyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-carbonsäure-tert.-butylester



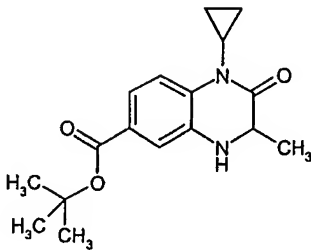
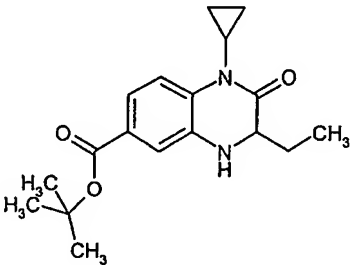
0.617 g (1.88 mmol) der Verbindung aus Beispiel 26A werden in einer Mischung aus 10 ml THF  
5 und 10 ml Methanol gelöst, mit 1.42 g (22.6 mmol) Natriumcyanoborhydrid sowie 22 mg (0.38 mmol) Essigsäure versetzt, 16 h bei RT und 2 h unter Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt und an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigsäureethylester 10:1 -> Cyclohexan/ Essigsäureethylester 5:1 gereinigt. Man erhält 0.525 g (62% d. Th.) des Produktes.

MS (ESIpos):  $m/z = 331$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

10 HPLC (Methode 1):  $R_t = 4.96$  min

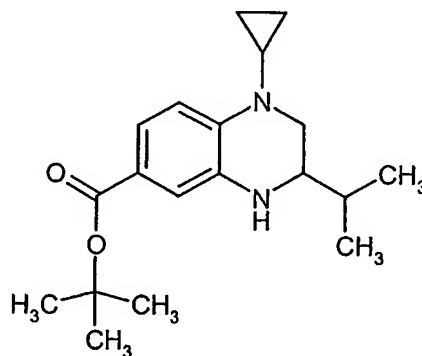
Die in Tabelle 5 aufgeführten Verbindungen werden analog der Verbindung aus Beispiel 29A aus den entsprechenden Edukten hergestellt und ohne Reinigung weiter umgesetzt.

**Tabelle 5**

Bsp.-Nr.	Struktur	R <sub>t</sub> [min]	HPLC/LCMS-Methode	Masse (M+H) <sup>+</sup>
30A		4.59	2	303
31A		4.79	2	317

**Beispiel 32A**

1-Cyclopropyl-3-isopropyl-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-6-carbonsäure-tert.-butylester



5

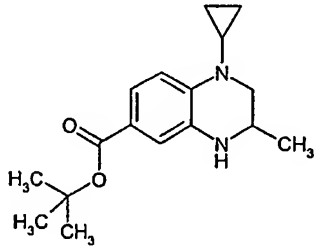
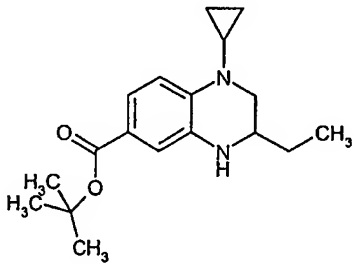
0.513 g (1.10 mmol) der Verbindung aus Beispiel 29A werden in 8 ml THF gelöst, mit 6.0 ml einer 1-molaren Lösung von Boran in THF versetzt und 5 h unter Rückfluss gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingengt und an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigsäureethylester 3:1 gereinigt. Man erhält 0.274 g (64% d. Th.) des Produktes.

MS (ESIpos):  $m/z = 317 (M+H)^+$

LCMS (Methode 3):  $R_t = 2.97 \text{ min}$

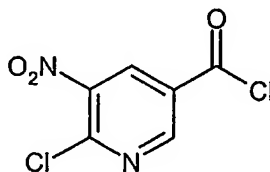
Die in Tabelle 6 aufgeführten Verbindungen werden analog der Verbindung aus Beispiel 32A aus den entsprechenden Edukten hergestellt und ohne Reinigung weiter umgesetzt.

5 **Tabelle 6**

Bsp.-Nr.	Struktur	$R_t$ [min]	HPLC/LCMS-Methode	Masse $(M+H)^+$
33A		3.34	2	289
34A		2.82	3	303

**Beispiel 35A**

6-Chlor-5-nitronicotinoylchlorid



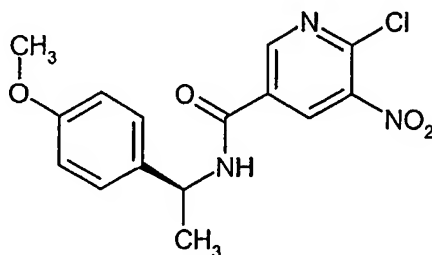
- 10 0.900 g (4.89 mmol) 6-Hydroxy-5-nitronicotinsäure werden in 26 ml Phosphorylchlorid gelöst und über Nacht unter Rückfluss gerührt. Das Produkt wird im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das erhaltene Produkt wird ohne Verzögerung weiter umgesetzt.

MS (ESIpos):  $m/z = 221$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

HPLC (Methode 1):  $R_t = 3.72$  min

### Beispiel 36A

6-Chlor-N-[(1S)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]-5-nitronicotinamid



5

0.900 g (4.1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 35A werden in 40 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C mit 1.14 ml (8.1 mmol) Triethylamin versetzt. Anschließend werden 0.68 g (S)-4-Methoxyphenylethylamin langsam zugetropft und 1 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Essigsäureethylester gelöst, dreimal mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man 1.1 g (79% d. Th.) des Produktes.

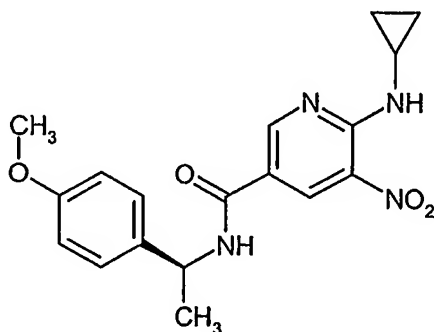
10

MS (ESI-neg):  $m/z = 334$  ( $M-H$ )<sup>+</sup>

HPLC (Methode 1):  $R_t = 4.42$  min

### Beispiel 37A

15 6-(Cyclopropylamino)-N-[(1S)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]-5-nitronicotinamid



1.1 g (3.24 mmol) der Verbindung aus Beispiel 36A werden in 25 ml THF gelöst, mit 1.13 ml (16 mmol) Cyclopropylamin versetzt und 3 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Essigsäureethylester gelöst, dreimal mit Wasser gewaschen

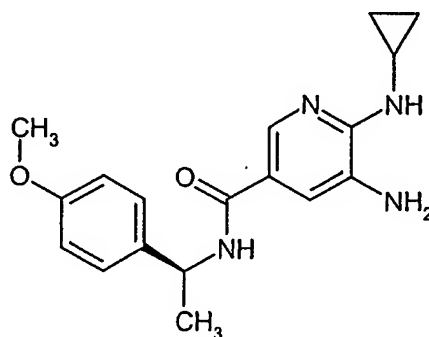
und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengen im Vakuum fällt ein Niederschlag aus, der abfiltriert wird. Man erhält 1.02 g (85% d. Th.) des Produktes.

MS (ESIpos):  $m/z = 357$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

HPLC (Methode 1):  $R_t = 4.35$  min

#### 5 Beispiel 38A

5-Amino-6-(cyclopropylamino)-N-[(1S)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]-nicotinamid



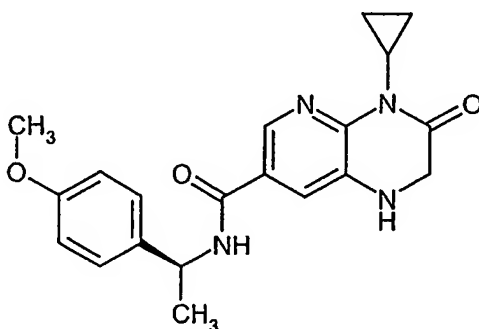
- 0.75 g (2.1 mmol) der Verbindung aus Beispiel 37A werden in 10 ml Methanol gelöst, mit 75 mg Pd/C (10%ig) versetzt und 6 h bei RT und Normaldruck hydriert. Zur Aufarbeitung wird über  
10 Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 0.65 g (90% d. Th.) des Produktes.

MS (ESIpos):  $m/z = 327$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

HPLC (Methode 1):  $R_t = 3.72$  min

#### Beispiel 39A

- 15 4-Cyclopropyl-N-[(1S)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido-[2,3-b]pyrazin-7-carboxamid



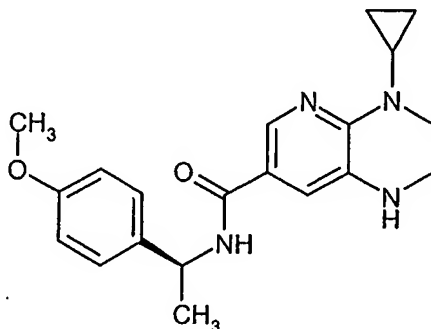
- 248 mg (0.76 mmol) der Verbindung aus Beispiel 38A werden in Dichlormethan gelöst, mit 155 mg (1.52 mmol) Ethylglyoxylat sowie 22 µl (0.38 mmol) Essigsäure versetzt und 48 h bei RT gerührt. Anschließend werden 143 mg (2.3 mmol) Natriumcyanoborhydrid und weitere 22 µl (0.38 mmol) Essigsäure zugegeben und 18 h bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Reinigung erfolgt mittels präparativer HPLC (Methode 8). Man erhält 111 mg (40% d. Th.) des Produktes.

MS (ESIpos):  $m/z = 367$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

LCMS (Methode 6):  $R_t = 2.29$  min

#### Beispiel 40A

- 10 4-Cyclopropyl-N-[(1S)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-7-carboxamid



- 111 mg (0.26 mmol) der Verbindung aus Beispiel 39A werden in Dichlormethan gelöst, mit 46 mg (1.2 mmol) Lithiumaluminiumhydrid versetzt und 5 h unter Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung wird langsam Natronlauge (10% w/w) zudosiert und gerührt, bis ein körniger Niederschlag entstanden ist. Dieser wird dreimal mit THF gewaschen und die vereinigten Filtrate im Vakuum eingengt. Man erhält 72 mg (30% d. Th.) des Produktes, welches ohne Verzögerung in die nächste Reaktion eingesetzt wird.

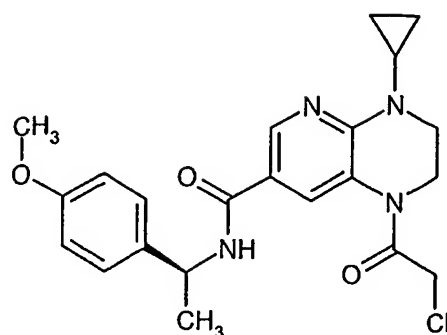
MS (ESIpos):  $m/z = 353$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

- 20 LCMS (Methode 7):  $R_t = 1.35$  min

#### Beispiel 41A

1-(Chloracetyl)-4-cyclopropyl-N-[(1S)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-7-carboxamid





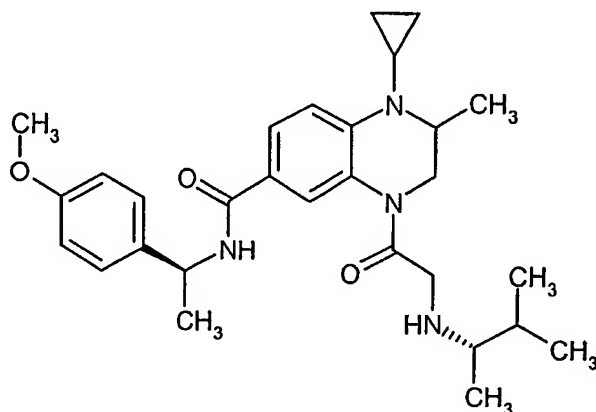
- 64 mg (0.082 mmol) der Verbindung aus Beispiel 40A werden in 63 ml Dichlormethan gelöst, bei 0°C mit 13 µl (0.16 mmol) Chloracetylchlorid sowie 17 µl (0.12 mmol) Triethylamin versetzt und 2 h gerührt, wobei man die Reaktionsmischung auf RT erwärmen läßt. Zur Aufarbeitung wird die
- 5 Reaktionsmischung einmal mit 1-normaler Salzsäure sowie dreimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die Substanz wird an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/ Essigsäureethylester 5/1) gereinigt. Man erhält 26 mg (63% d. Th.) des Produktes, welches ohne Verzögerung in die nächste Reaktion eingesetzt wird.

MS (ESIpos):  $m/z = 429$  (M+H)<sup>+</sup>

- 10 LCMS (Methode 2):  $R_t = 2.38$  min

Ausführungsbeispiele:Beispiel 1

1-Cyclopropyl-4-{N-[(1S)-1,2-dimethylpropyl]glycyl}-N-[(1S)-1-(4-methoxy-phenyl)ethyl]-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-carboxamid



5

89 mg (0.23 mmol) der Verbindung aus Beispiel 25A werden unter Argon in 5 ml DMF vorgelegt und bei Raumtemperatur mit 51 mg (0.34 mmol) (S)-(-)-(4-Methoxyphenyl)ethylamin, 50 mg (0.26 mmol) EDC, 17 mg (0.12 mmol) HOBt, 5 mg (0.04 mmol) DMAP und schließlich 0.084 ml (0.77 mmol) 4-Methyl-morpholin versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt und mittels präparativer HPLC (Säule: Phenomenex Luna C18 5 µm, 250 mm x 20 mm, Eluent: 54.8% Wasser, 45% Acetonitril, 0.2% Trifluoressigsäure; Ofen: RT; Fluss: 25 ml/min; UV-Detektion: 210 nm) getrennt. Man erhält 14.3 mg (13% d. Th.) des Produktes.

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0.39-0.52 (m, 1H), 0.68-1.16 (m, 14H), 1.42 (d, 3H), 1.48-1.88 (m, 2H), 2.24-2.42 (m, 1H), 3.29 (s, 2H), 3.37-4.12 (m, 8H), 5.09 (m, 1H), 6.86 (d, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.54-7.99 (m, 2H), 8.34 (d, 1H).

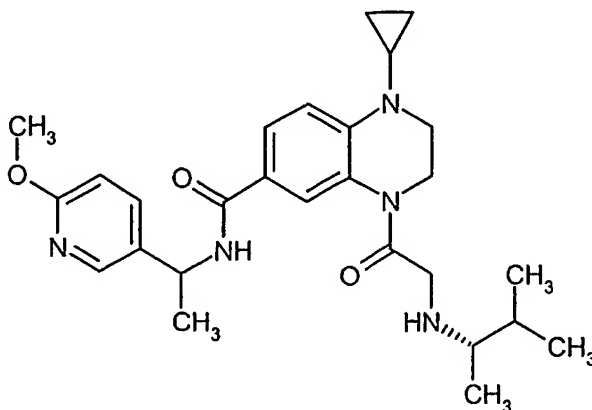
15

MS (ESIpos): m/z = 493 (M+H)<sup>+</sup>

LCMS (Methode 3): R<sub>t</sub> = 1.83 min

Beispiel 2

20 1-Cyclopropyl-4-{N-[(1S)-1,2-dimethylpropyl]glycyl}-N-[1-(6-methoxypyridin-3-yl)ethyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-carboxamid



Die Darstellung erfolgt mit der Verbindung aus Beispiel 15A und [1-(6-Methoxypyridin-3-yl)ethyl]amin nach der für Beispiel 1 beschriebenen Methode. Die Reinigung erfolgt mittels präparativer HPLC (Methode 8).

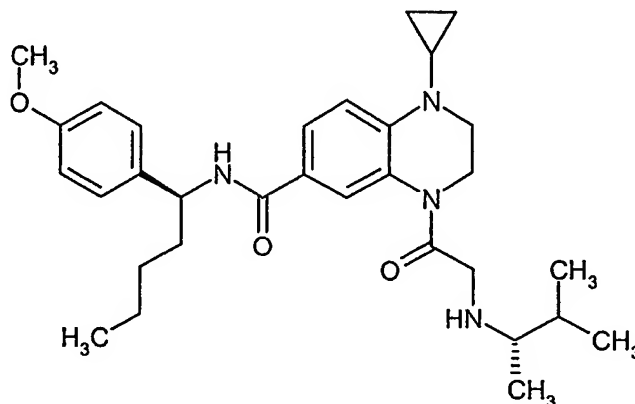
- 5  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 0.52-0.68 (m, 2H), 0.75-1.28 (m, 12H), 1.48 (d, 3H), 1.86-2.21 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.23 (m, 2H), 5.13 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.72 (m, 2H), 8.14 (d, 1H), 8.44 (br s, 1H), 8.75 (br s, 1H)

MS (ESIpos):  $m/z$  = 480 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

LCMS (Methode 3):  $R_t$  = 1.59 min

### 10 Beispiel 3

1-Cyclopropyl-4-{N-[(1S)-1,2-dimethylpropyl]glycyl}-N-[(1S)-1-(4-methoxy-phenyl)pentyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamid



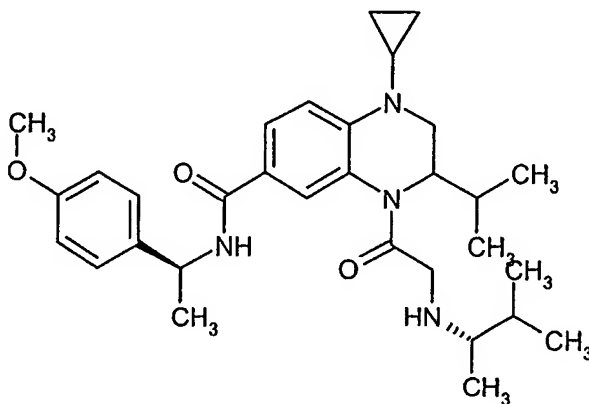
- 15 Die Darstellung erfolgt mit der Verbindung aus Beispiel 15A und [(1S)-1-(4-Methoxy-phenyl)pentyl]amin nach der für Beispiel 1 beschriebenen Methode. Die Reinigung erfolgt mittels präparativer HPLC (Methode 8).

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.63-0.66 (m, 2H), 0.86-0.95 (m, 14H), 1.25-1.68 (m, 4H), 1.67-1.89 (m, 2H), 2.00-1.91 (m, 2H), 2.54-2.50 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.51-3.57 (d, 1H), 3.66-3.75 (d, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.90-3.86 (m, 1H), 5.05-5.12 (m, 1H), 6.24 (s, br, 1H), 6.86 (d, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.27-7.31 (m, 3H), 7.59 (d, 1H), 7.65 (s, br, 1H).

- 5 MS (ESIpos): m/z = 521 (M+H)<sup>+</sup>  
LCMS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 2.50 min

#### Beispiel 4

1-Cyclopropyl-4-{N-[(1S)-1,2-dimethylpropyl]glycyl}-3-isopropyl-N-[(1S)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-carboxamid



10

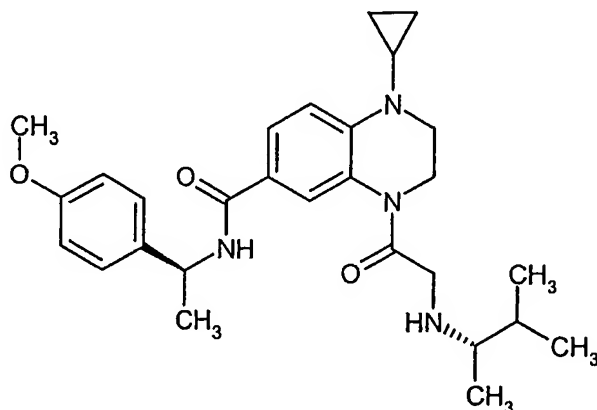
Die Darstellung erfolgt mit der Verbindung aus Beispiel 16A und (S)-(-)-(4-Methoxyphenyl)ethylamin nach der für Beispiel 1 beschriebenen Methode. Die Reinigung erfolgt mittels präparativer HPLC (Methode 8).

- 15 <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0.40-0.50 (m, 1H), 0.63-0.98 (m, 17H), 1.09 (m, 1H), 1.29 (m, 1H), 1.44 (d, 3H), 1.53 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 3.10-3.28 (m, 3H), 3.40-3.51 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 5.62 (m, 1H), 6.86 (m, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.59-7.95 (m, 3H), 8.32 (d, 1H).

MS (ESIpos): m/z = 521 (M+H)<sup>+</sup>  
HPLC (Methode 1): R<sub>t</sub> = 4.68 min

**Beispiel 5**

1-Cyclopropyl-4-{N-[(1S)-1,2-dimethylpropyl]glycyl}-N-[(1S)-1-(4-methoxy-phenyl)ethyl]-  
1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-carboxamid



- 5 Die Darstellung erfolgt mit der Verbindung aus Beispiel 15A und (S)-(-)-(4-Methoxy-phenyl)ethylamin nach der für Beispiel 1 beschriebenen Methode. Die Reinigung erfolgt mittels präparativer HPLC (Methode 8).

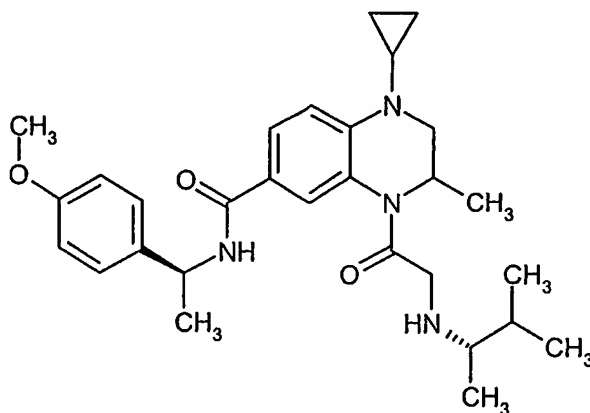
<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0.53-0.63 (m, 2H), 0.63-0.98 (m, 10H), 1.43 (d, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 3.35-3.82 (m, 10H), 5.60 (m, 1H), 6.86 (m, 2H),  
10 7.11 (d, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.59-8.05 (m, 2H), 8.35 (d, 1H).

MS (ESIpos): m/z = 479 (M+H)<sup>+</sup>

HPLC (Methode 1): R<sub>t</sub> = 4.36 min

**Beispiel 6**

- 1-Cyclopropyl-4-{N-[(1S)-1,2-dimethylpropyl]glycyl}-N-[(1S)-1-(4-methoxy-phenyl)ethyl]-3-  
15 methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-carboxamid



Die Darstellung erfolgt mit der Verbindung aus Beispiel 17A und (S)-(-)-(4-Methoxyphenyl)ethylamin nach der für Beispiel 1 beschriebenen Methode. Die Reinigung erfolgt mittels präparativer HPLC (Methode 8).

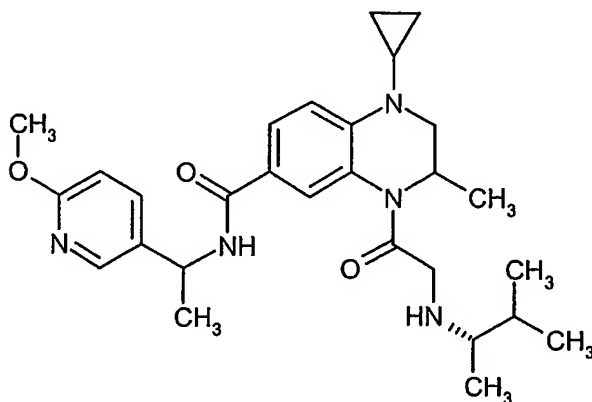
- 5  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 0.46-0.59 (m, 1H), 0.59-0.71 (m, 1H), 0.72-1.26 (m, 13H), 1.39-1.48 (m, 3H), 2.08 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 3.02-3.49 (m, 7H), 3.71 (s, 3H), 4.40 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 6.86 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.29 (dd, 2H), 7.73 (m, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.72 (m, 1H).

MS (ESIpos):  $m/z$  = 493 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

LCMS (Methode 3):  $R_t$  = 1.77 min

#### 10 **Beispiel 7**

1-Cyclopropyl-4-{N-[(1S)-1,2-dimethylpropyl]glycyl}-N-[1-(6-methoxy-pyridin-3-yl)ethyl]-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-carboxamid



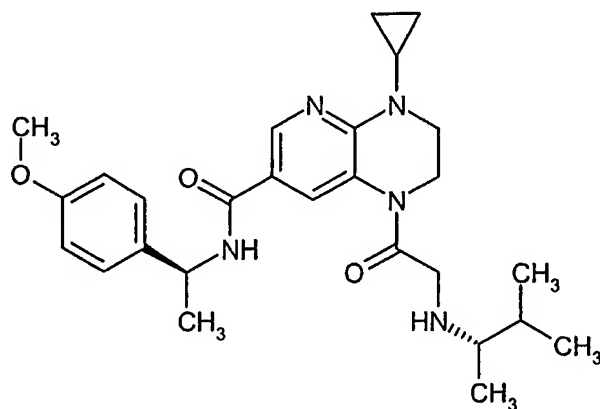
- 15 Die Darstellung erfolgt mit der Verbindung aus Beispiel 17A und [1-(6-Methoxypyridin-3-yl)ethyl]amin nach der für Beispiel 1 beschriebenen Methode. Die Reinigung erfolgt mittels präparativer HPLC (Methode 8).

MS (ESIpos):  $m/z = 494$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

HPLC (Methode 1):  $R_t = 3.92$  min

### Beispiel 8

- 4-Cyclopropyl-1-{N-[(1S)-1,2-dimethylpropyl]glycyl}-N-[(1S)-1-(4-methoxy-phenyl)ethyl]-  
5 1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-b]pyrazin-7-carboxamid



Die Darstellung erfolgt mit der Verbindung aus Beispiel 41A und (S)-3-Methyl-2-butylamin nach der für Beispiel 11A beschriebenen Methode. Die Reinigung erfolgt mittels präparativer HPLC (Methode 8).

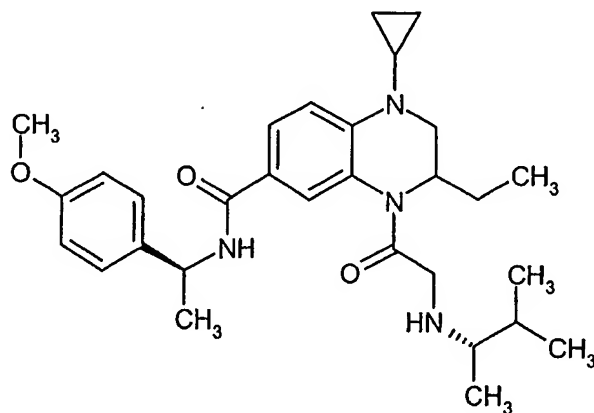
- 10 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 0.61$ - $0.71$  (m, 2H),  $0.83$ - $0.98$  (m, 8H),  $1.07$ - $1.28$  (m, 4H),  $1.44$  (d, 3H),  $2.10$  (m, 1H),  $2.88$  (m, 1H),  $3.11$  (m, 1H),  $3.52$  (m, 2H),  $3.74$  (s, 3H),  $3.75$ - $4.40$  (m, 4H),  $5.11$  (quintett, 1H),  $6.86$  (d, 2H),  $7.29$  (d, 2H),  $8.31$ - $8.62$  (m, 2H),  $8.76$  (m, 1H).

MS (ESIpos):  $m/z = 480$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

LCMS (Methode 2):  $R_t = 1.91$  min

**Beispiel 9**

1-Cyclopropyl-4-{N-[(1S)-1,2-dimethylpropyl]glycyl}-3-ethyl-N-[(1S)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-carboxamid



- 5 Die Darstellung erfolgt mit der Verbindung aus Beispiel 18A und (S)-(-)-(4-Methoxyphenyl)ethylamin nach der für Beispiel 1 beschriebenen Methode. Die Reinigung erfolgt mittels präparativer HPLC (Methode 8).
- <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 0.46-0.59 (m, 1H), 0.60-1.19 (m, 1H), 0.72-1.26 (m, 16H), 1.27-1.65 (m, 5H), 1.90 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 3.18-3.66 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 4.70 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 6.86 (m, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.29 (dd, 2H), 7.61-8.05 (m, 2H), 8.37 (d, 1H).
- 10 MS (ESIpos): m/z = 507 (M+H)<sup>+</sup>
- LCMS (Methode 2): R<sub>t</sub> = 2.32 min



## Bewertung der physiologischen Wirksamkeit

### Abkürzungen:

DMEM	Dulbecco's Modified Eagle Medium
FCS	Fetal Calf Serum
HEPES	4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid

### 1. in vitro-Tests zur Bestimmung der M2-Aktivität und -Selektivität

#### 5 a) Zellulärer, funktioneller *in vitro*-Test

Die Identifizierung von Agonisten des humanen M2-Acetylcholin-Rezeptors (M2AChR) sowie die Quantifizierung der Wirksamkeit der hier beschriebenen Substanzen erfolgte mit Hilfe einer rekombinanten Zelllinie. Die Zelle leitet sich ursprünglich von einer Ovariepithelzelle des Hamsters (Chinese Hamster Ovary, CHO K1, ATCC: American Type Culture Collection, Manassas, VA 20108, USA) ab. Die Testzelllinie exprimiert konstitutiv eine modifizierte Form des calcium-sensitiven Photoproteins Aequorin, das nach Rekonstitution mit dem Co-Faktor Coelenterazin bei Erhöhungen der freien Calcium-Konzentration im inneren mitochondrialen Kompartiment Licht emittiert (Rizzuto R, Simpson AW, Brini M, Pozzan T.; *Nature* 358 (1992) 325-327). Zusätzlich ist die Zelle stabil transfiziert mit dem humanen M2AChR (Peralta EG, Ashkenazi A, Winslow JW, Smith DH, Ramachandran J, Capon, DJ, *EMBO Journal* 6 (1987) 3923-3929) sowie dem Gen, das für das promiskuitive G<sub>q16</sub>-Protein kodiert (Amatruda TT, Steele DA, Slepak VZ, Simon MI, *Proceedings in the National Academy of Science USA* 88 (1991), 5587-5591). Die resultierende M2AChR-Testzelle reagiert auf Stimulation des rekombinanten M2ACh-Rezeptors mit einer intrazellulären Freisetzung von Calcium-Ionen, die durch die resultierende Aequorin-Lumineszenz mit einem geeignetem Luminometer quantifiziert werden kann (Milligan G, Marshall F, Rees S, *Trends in Pharmacological Sciences* 17 (1996) 235-237).

Zur Bestimmung der *in vitro*-Selektivität bezüglich der muskarinergen Acetylcholinrezeptorsubtypen M1 bis M5 werden entsprechende CHO K1 Zellen verwendet, die ebenfalls mit dem Gen des Calcium-sensitiven Photoproteins Aequorin und dem Gen des M1, M3 oder M5 Rezeptorsubtypen oder im Fall des M4 Rezeptorsubtypen zusätzlich mit dem Gen des promiskuitiven G<sub>q16</sub>-Proteins stabil transfiziert sind.

Testablauf: Die Zellen werden am Tag vor dem Test in Kulturmedium (DMEM, 10% FCS, 2 mM Glutamine, 10 mM HEPES; Gibco Cat.# 21331-020; gehört jetzt zu: Invitrogen GmbH, 76131

- Karlsruhe) in 384- (oder 1536-) Loch-Mikrotiterplatten ausplattiert und in einem Zellinkubator (96% Luftfeuchtigkeit, 5% v/v CO<sub>2</sub>, 37°C) gehalten. Am Testtag wird das Kulturmedium durch eine Tyrodelösung (in mM: 140 NaCl, 5 KCl, 1 MgCl<sub>2</sub>, 2 CaCl<sub>2</sub>, 20 Glucose, 20 HEPES), das zusätzlich den Co-Faktor Coelenterazin (50 µM) enthält, ausgetauscht und die Mikrotiterplatte anschließend für weitere 3-4 Stunden inkubiert. Unmittelbar nach Übertragung der Testsubstanzen in die Löcher der Mikrotiterplatte wird das resultierende Lichtsignal im Luminometer gemessen. Die Ergebnisse sind in Tabelle A gezeigt:

**Tabelle A**

Beispiel Nr.	EC <sub>50</sub> (nM)
1	830
2	25
3	1
5	14
6	9
8	160

#### 10 b) Bindungsstudien an humanen muskarinergen Acetylcholinrezeptoren

- Stabil transfizierte CHO K1 Zellen, die den humanen muskarinergen M2 Rezeptor exprimieren, werden nach Erreichen von 80 % Konfluenz in 10 ml Bindungspuffer (20 mM 4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinethansulfonsäure, 5 mM Magnesiumchlorid, pH 7,4) pro 175 cm<sup>2</sup> Zellkulturflasche suspendiert und mittels eines Ultra-Turrax-Gerätes homogenisiert. Die Homogenate werden 10 Minuten lang bei 1000 g und 4°C zentrifugiert. Der Überstand wird abgenommen und 30 min lang bei 20000 g und 4°C zentrifugiert. Das Membransediment mit den M2-Rezeptoren wird in 10 ml Bindungspuffer aufgenommen und bei -70°C gelagert.

- Für den Bindungsversuch werden 2 nM <sup>3</sup>H-Oxotremorin M (3200 GBq/mmol, PerkinElmer) 60 Minuten lang mit 100–1000 µg/ml M2-Membranen pro Ansatz (0,2ml) in Gegenwart der Testsubstanzen bei Raumtemperatur inkubiert. Die Inkubation wird durch eine 10 minütige Zentrifugation bei 10000 g und anschließendem Waschen mit 0.1% Rinderserumalbumin in Bindungspuffer bei 4°C abgestoppt. Es wird nochmals 10 Minuten lang bei 10000 x g und 4°C zentrifugiert. Das Sediment wird in 0.1 ml 1 N Natronlauge resuspendiert und in Szintillationsröhrchen überführt. Nach Zugabe von 4 ml Ultima Gold Szintillator wird die an den Membranen gebundene Radioaktivität mittels eines LS6000 IC Szintillationszählers der Firma BeckmanCoulter quantifi-

ziert. Die nicht-spezifische Bindung wird als Radioaktivität in Gegenwart von 10  $\mu$ M Oxotremorin M definiert und beträgt in der Regel weniger als 5 % der gebundenen Gesamt-Radioaktivität. Die Bindungsdaten ( $IC_{50}$  und Dissoziationskonstante  $K_i$ ) werden mittels des Programmes GraphPad Prism Version 3.02 bestimmt.

5    **2.    *in vivo*-Test zum Nachweis der kardiovaskulären Wirkung**

a)    **Langendorff-Herz des Meerschweinchens**

Narkotisierten Meerschweinchen wird nach Eröffnung des Brustkorbes das Herz entnommen und in eine konventionelle Langendorff-Apparatur eingeführt. Die Koronararterien werden volumenkonstant (10 ml/min) perfundiert und der dabei auftretende Perfusionsdruck wird über einen entsprechenden Druckaufnehmer registriert. Eine Abnahme des Perfusionsdrucks in dieser Anordnung entspricht einer Relaxation der Koronararterien. Gleichzeitig wird über einen in die linke Herzkammer eingeführten Ballon und einen weiteren Druckaufnehmer der Druck gemessen, der vom Herzen während jeder Kontraktion entwickelt wird. Die Frequenz des isoliert schlagenden Herzens wird rechnerisch aus der Anzahl der Kontraktionen pro Zeiteinheit ermittelt.

15    b)    **Blutdruckmessungen an narkotisierten Ratten**

Männliche Wistar-Ratten mit einem Körpergewicht von 300 – 350 g werden mit Thiopental (100 mg/kg i.p.) anästhesiert. Nach Tracheotomie wird in die Femoralarterie ein Katheter zur Blutdruckmessung eingeführt. Die zu prüfenden Substanzen werden in Transcutol, Cremophor EL, H<sub>2</sub>O (10%/20%/70%) in einem Volumen von 1 ml/kg oral verabreicht.

20    c)    **Wirkung auf den mittleren Blutdruck von wachen, spontan hypertensiven Ratten**

Kontinuierliche Blutdruckmessungen über 24 Stunden werden an spontan hypertonen 200-250g schweren sich frei bewegendenden weiblichen Ratten (MOL:SPRD) durchgeführt. Dazu werden den Tieren chronisch Druckaufnehmer (Data Sciences Inc., St. Paul, MN, USA) in die absteigende Bauchaorta unterhalb der Nierenarterie implantiert und der damit verbundene Sender in der Bauchhöhle fixiert. Die Tiere werden einzeln in Typ III Käfigen, die auf den individuellen Empfängerstationen positioniert sind, gehalten und werden an einem 12-Stunden Hell/Dunkel-Rhythmus angepasst. Wasser und Futter stehen frei zur Verfügung. Zur Datenerfassung wird der Blutdruck jeder Ratte alle 5 Minuten für 10 Sekunden registriert. Die Messpunkte werden jeweils für eine Periode von 15 Minuten zusammengefasst und der Mittelwert aus diesen Werten berechnet. Die Prüfverbindungen werden in einer Mischung aus Transcutol (10%), Cremophor (20%), H<sub>2</sub>O (70%) gelöst und mittels Schlundsonde in einem Volumen von 2 ml/kg Körpergewicht oral verabreicht. Die Prüfdosen liegen zwischen 0,3 –30 mg/kg Körpergewicht.

**d) Blutdruck- und Herzfrequenzmessungen an narkotisierten Hunden**

Die Experimente werden in Hunden (Mongrel) beiderlei Geschlechts mit einem Körpergewicht zwischen 20 und 30 kg durchgeführt. Die Narkose wird durch eine langsame i.v. Injektion von 25 mg/kg Thiopental (Trapanal®) eingeleitet und während des Experiments durch eine kontinuierliche Infusion von 0.08 mg/kg/h Fentanyl (Fentanyl®) und 0.25 mg/kg/h Droperidol (Dehydrobenzperidol®) fortgeführt. Alloferin (0.02 mg/kg/h) wird als Muskelrelaxans hinzugefügt. Die Hunde werden künstlich mit 1 Teil Lachgas und 3 Teilen Sauerstoff beatmet. Die Prüfsubstanzen werden intravenös über die Femoralvene appliziert.

Ein MillarTip-catheter zur Aufnahme des linksventrikulären Drucks bzw. Berechnung der Kontraktilität wird über die A. carotis in den linken Ventrikel geführt. Ein Hohlkatheter wird über die A. femoralis in die Aorta eingeführt und zur Messung des peripheren Blutdrucks mit einem Druckaufnehmer verbunden. Nach einer linksseitigen Thorakotomie wird der Ramus circumflexus (LCX) oder der Ramus interventricularis (LAD) der linken Koronararterie freipräpariert und ein elektromagnetischer Flußkopf zur Messung des Koronarflusses angelegt. Das EKG wird über eine Extremitätenableitung und einen EKG-Verstärker aufgenommen, die Herzfrequenz und EKG-Parameter werden über das gemessene EKG ermittelt. Die Sauerstoffsättigung am Koronarsinus wird über einen Swan-Gantz Oximetrie TD Katheter bestimmt.

**B. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen**

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

**Tablette:****5    Zusammensetzung:**

100 mg der Verbindung von Beispiel 1, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

**10   Herstellung:**

Die Mischung aus Wirkstoff, Lactose und Stärke wird mit einer 5%-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat für 5 min. gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Presskraft von 15 kN verwendet.

**15   Oral applizierbare Suspension:****Zusammensetzung:**

1000 mg der Verbindung von Beispiel 1, 1000 mg Ethanol (96%), 400 mg Rhodigel (Xanthan gum der Fa. FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

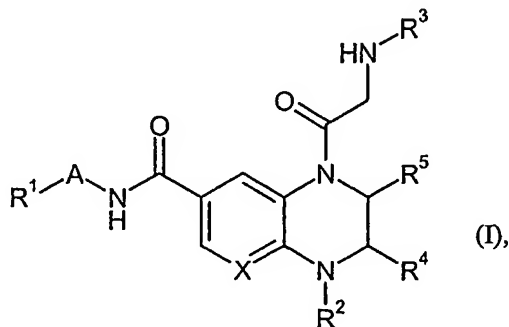
20   Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

**Herstellung:**

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, der Wirkstoff wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluss der Quellung des Rhodigels wird ca. 6h gerührt.

Patentansprüche

## 1. Verbindung der Formel



in welcher

- 5        A        für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkandiyl steht, das gegebenenfalls ein- oder zweifach durch Hydroxy substituiert ist,
- X        für CH oder N steht,
- R<sup>1</sup>      für Phenyl oder Pyridyl steht, wobei Phenyl und Pyridyl gegebenenfalls substitu-  
 10                iert sind durch 1 bis 3 Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der  
               Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Amino, Trifluor-  
               methyl, Trifluormethoxy, Nitro, Cyano, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Alkoxy-  
               carbonyl, Aminocarbonyl und Alkylaminocarbonyl,
- R<sup>2</sup>      für Cycloalkyl steht, das gegebenenfalls substituiert ist durch 1 bis 3 Substituen-  
 15                ten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen,  
               Hydroxy, Amino, Alkyl, Alkoxy und Alkylamino,
- R<sup>3</sup>      für Alkyl oder Cycloalkyl steht, wobei Alkyl und Cycloalkyl gegebenenfalls  
               substituiert sind durch 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt  
               aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Amino, Trifluormethyl, Alkoxy,  
               Alkylamino, Hydroxycarbonyl, Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl und Alkylamino-  
 20                carbonyl, und Cycloalkyl auch noch durch Alkyl, substituiert sein kann,
- R<sup>4</sup>      für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht,
- R<sup>5</sup>      für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

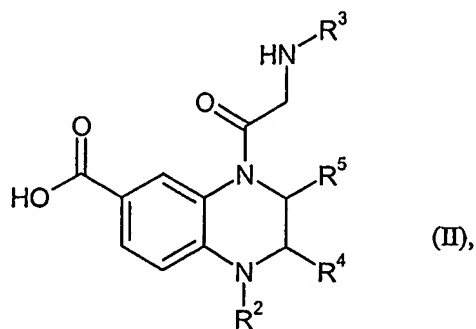
2. Verbindung nach Anspruch 1,  
in welcher
- A für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkandiyl steht,
- X für CH oder N steht,
- 5 R<sup>1</sup> für Phenyl oder Pyridyl steht, wobei Phenyl und Pyridyl gegebenenfalls substituiert sind durch einen Substituenten, unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Amino, Alkyl, Alkoxy, Alkylamino, Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl und Alkylaminocarbonyl,
- R<sup>2</sup> für (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl steht,
- 10 R<sup>3</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl steht, wobei Alkyl und Cycloalkyl gegebenenfalls substituiert sind durch 1 bis 3 Substituenten unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Trifluormethyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy,
- R<sup>4</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,
- 15 R<sup>5</sup> für Wasserstoff oder Methyl steht,
- und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.
3. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 oder 2,  
in welcher
- A für Ethan-1,1-diyl oder Pentan-1,1-diyl steht,
- 20 X für CH oder N steht,
- R<sup>1</sup> für Phenyl oder Pyridyl steht, wobei Phenyl und Pyridyl durch eine Methoxy-Gruppe substituiert sind,
- R<sup>2</sup> für Cyclopropyl steht,
- R<sup>3</sup> für (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl steht,
- 25 R<sup>4</sup> für Wasserstoff steht,

$R^5$  für Wasserstoff oder Methyl steht,

und ihre Salze, ihre Solvate und die Solvate ihrer Salze.

4. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) wie in Anspruch 1 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man entweder

- 5 [A] eine Verbindung der Formel

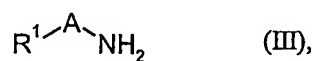


in welcher

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und  $R^5$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen,

mit einer Verbindung der Formel

10



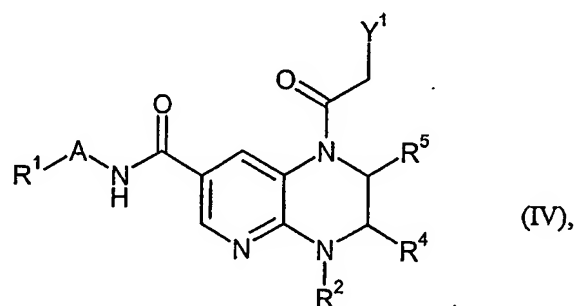
in welcher

A und  $R^1$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen,

oder

- [B] eine Verbindung der Formel





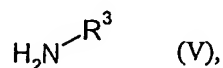
in welcher

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$  und  $R^5$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen

und

5  $Y^1$  für Halogen steht,

mit einer Verbindung der Formel



in welcher

$R^3$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist,

10 umsetzt.

5. Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
6. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, in Kombination mit einem pharmakologisch unbedenklichen Hilfs- oder Trägerstoff.
- 15 7. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, und mindestens einen weiteren Wirkstoff.
8. Verwendung einer Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels.

9. Verwendung einer Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen.
  10. Verfahren zur Bekämpfung von kardiovaskulären Erkrankungen in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I), wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert.
- 5

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/009934

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D241/42 C07D401/12 C07D471/04 A61K31/498 A61P9/00  
//(C07D471/04,241:00,221:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/066057 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; ERGUEDEN, JENS-KERIM; KOLKHOF, PETER; CASTRO) 14 August 2003 (2003-08-14) page 23, lines 7-19; claims 1-4,6-9 -----	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

16 February 2005

Date of mailing of the international search report

24/02/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

vanVoorsttotVoorst,M

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2004/009934

**Box I** Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: **10**  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
**Although claim 10 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.**
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II** Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/009934

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03066057	A	14-08-2003	DE 10205219 A1	21-08-2003
			AU 2003244437 A1	02-09-2003
			CA 2475320 A1	14-08-2003
			WO 03066057 A1	14-08-2003
			EP 1476164 A1	17-11-2004

---

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2004/009934

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D241/42 C07D401/12 C07D471/04 A61K31/498 A61P9/00  
//(C07D471/04,241:00,221:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 03/066057 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; ERGUEDEN, JENS-KERIM; KOLKHOF, PETER; CASTRO) 14. August 2003 (2003-08-14) Seite 23, Zeilen 7-19; Ansprüche 1-4,6-9 -----	1-10

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

16. Februar 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

24/02/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

vanVoorst tot Voorst, M

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2004/009934

## Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 10  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
**Obwohl Anspruch 10 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.**
2. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/009934

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 03066057	A	14-08-2003	DE	10205219 A1	21-08-2003
			AU	2003244437 A1	02-09-2003
			CA	2475320 A1	14-08-2003
			WO	03066057 A1	14-08-2003
			EP	1476164 A1	17-11-2004
-----					